

## University of Groningen

### Waarnemingen over het aantal eosinofiele granulocyten in het bloed bij astmatici en normalen

Veening, Gerrit Jan Jacob

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1958

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Veening, G. J. J. (1958). *Waarnemingen over het aantal eosinofiele granulocyten in het bloed bij astmatici en normalen*. []. [S.n.].

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

WAARNEMINGEN OVER HET AANTAL  
EOSINOFIELE GRANULOCYTEN IN  
HET BLOED BIJ ASTMATICI EN  
NORMALEN

G. J. J. VEENING

RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

WAARNEMINGEN OVER HET AANTAL  
EOSINOFIELE GRANULOCYTEN IN  
HET BLOED BIJ ASTMATICI EN  
NORMALEN

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN  
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE  
RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN, OP  
GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS  
DR. F. H. L. VAN OS. HOOGLERAAR IN DE  
FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE  
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE  
FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE  
VERDEDIGEN OP VRIJDAG 11 JULI 1958  
DES NAMIDDAGS TE 13.45 UUR PRECIES

DOOR

GERRIT JAN JACOB VEENING

GEBOREN TE ACHLUM

## STELLINGEN

1. Bij het opvatten van astma als uiting van allergie in brede zin kan aan allergische, infectieuze, psychogene en endocrine factoren, afzonderlijk of in combinatie de manifestatie uitlokkend, gelijke waarde worden toegekend.
2. Bij de behandeling van tot recidivering neigende bronchitis en bronchopneumoniën dient men speciaal bij kinderen niet te snel en niet te vaak gebruik te maken van sulfapreparaten en antibiotica.
3. In het belang van opgroeiende en studerende kinderen dienen ouders zich het dubieuze genot van televisie te onthouden.
4. De behandeling van psychosomatische ziekten behoort in principe door de huisarts te geschieden. Door de huidige ziekenfonds regeling en een zekere afweer van vele huisartsen tegen de psychiatrie laat dit te wensen over. Mogelijk zal in de toekomst groepstherapie door de huisarts onder supervisie van een psychiater-psychotherapeut hiervoor de oplossing kunnen worden.
5. Teneinde de controle te verbeteren op besmetting in de dienst en het vaststellen van eventueel dienstverband is het noodzakelijk dat bij alle miliciens bij opkomst de reactie van Mantoux wordt verricht.
6. De behandeling van Morbus Bechterew met röntgenbestraling dient spoedig obsoleet te worden.
7. Bronchoscopie verrichten behoort typisch tot het werkgebied van de longarts.
8. De indikatiestelling tot operatie bij longcarcinoom hangt, zo lang geen betere, al of niet palliatieve behandeling bekend is, mede af van het door de specialist terugzien van de niet geopereerde patienten in latere stadia.
9. Het doel van een Consultatiebureau dient beperkt te blijven tot adviseren. Bij dat voor tuberculose bestrijding komt daarbij: opsporing, registratie, profylaxe, sociale maatregelen, en controle op herstel. Bij niet-tuberculeuze afwijkingen dient de patient zo spoedig mogelijk naar de huisarts worden terug verwezen, voor beoordeling van eventuele doorzending voor nader onderzoek en behandeling elders.

10. Bij neuralgiforme aangezichtspijn dient te worden gelet op afwijkingen van het kaakgewricht en op abnormale gebits verhoudingen.
11. Het verdient aanbeveling om bij röntgenonderzoek van de thorax, vooral bij kinderen en jonge mensen, geen gebruik te maken van strooistralenroosters.
12. Het is onjuist dat nog steeds niet alle Mantoux-negatieve zee-miliciens met B.C.G. worden gevaccineerd. Dit niet zozeer uit militaire dan wel uit medische en sociaal-ekonomische overwegingen.
13. Voor de diagnostiek van het myocardinfarkt is de bepaling van het S.G.O.T. gehalte in het bloed van grote waarde.
14. Bij het onderzoek naar de etiologie van uveitis dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van een Brucella-infectie.
15. Het is de moeite waard bij een depressie op middelbare en oudere leeftijd de mogelijkheid na te gaan of dit een manifestatie is van een nog niet geconstateerd carcinoom.
16. Bij langdurig bedlegere patienten dient aandacht te worden geschonken aan het voorkomen van urineweg concrementen.
17. Ademoefeningen zijn een waardevolle aanvulling van de therapie bij astma. Bij kinderen en jeugdige volwassenen moet speciaal aandacht worden geschonken aan ontspanning, aan diafragma- en flankenbeweging. Bij oudere personen meer aan beheerste uitademing, eventueel positive pressure breathing.
18. Bij de behandeling van de hernia nuclei pulposi dient de voorkeur te worden gegeven aan stelselmatig oefenen, gericht op het versterken van de rugspieren boven het dragen van een orthopedisch corset.
19. In sommige gevallen van ulcuscarcinoom van de maag is het carcinoom primair en de zweer secundair.
20. Melk van met penicilline behandelde runderen dient niet in consumptie te worden gebracht. Behalve beïnvloeding van de kwaliteit van zuivelprodukten kan het ook de oorzaak zijn van huidaandoeningen bij de mens.

Promotor: Prof. dr. N. G. M. Orie

*Aan mijn vrouw  
Aan mijn kinderen*

Gaarne betuig ik mijn dank aan Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging, tot bestrijding der tuberculose te Den Haag voor de financiële steun, welke ik bij het uitgeven van dit proefschrift mocht ontvangen.



## VOORWOORD

Bij het verschijnen van dit proefschrift maak ik van deze gelegenheid gebruik om allen te danken, die mij bij de bewerking hiervan tot steun en daadwerkelijke hulp zijn geweest.

Gaarne wil ik tevens mijn dank betuigen aan allen die aan mijn opleiding hebben bijgedragen en mijn vorming, direkt of indirekt, mede hebben bepaald.

Het is onmogelijk allen met name te noemen, ik wil echter enkele uitzonderingen maken.

Mijn ouders dank ik voor de vrijheid in de opvoeding en hun in vele opzichten stimulerend voorbeeld. De van huis uit meegekregen wereld- en levensbeschouwing werd mede daardoor tot eigen bezit. Ik hoop dat het verschijnen van dit proefschrift U voldoende zal geven voor het vele dat U tijdens en na mijn studie voor mij hebt gedaan.

U, Hoogleraren, Oud Hoogleraren en Docenten van de Utrechtse Universiteit ben ik zeer erkentelijk voor het van U genoten onderwijs.

U, Hoogleraren van de Groningse Universiteit dank ik evenzeer voor de leiding tijdens mijn verdere praktische vorming.

Mogen mijn herinneringen aan de Utrechtse universiteit en het studentenleven uitgebreider zijn, de in verhouding korte tijd in Groningen met zijn prettige sfeer in de kliniek en daarbuiten doorgebracht, zal ik nooit vergeten.

Zeergeleerde Bergsma ook U dank ik voor het vele dat ik bij U leerde in de tijd dat ik aan Uw sanatorium was verbonden. Vele nieuwe inzichten en ingrepen werden in die tijd ontwikkeld, waarvan ik ten volle heb geprofiteerd.

Hooggeleerde Orie, Hooggeachte promotor, het was mij een groot voorrecht bij U deze studie te mogen voltooien. Uw scherpzinnigheid en belezenheid dwingen mij grote bewondering af, zij waren mij tot grote steun bij het bewerken van dit materiaal. Uw kritisch denken was voor mij een stimulans om mij in bepaalde gedeelten meer te verdiepen. De afstand Haarlem-Groningen leek mij aanvankelijk gemakkelijker en sneller te overbruggen dan het verschil in inzicht in astma-etilogie en pathogenese. Een synthese, speciaal bevorderd door de in dit werk gegeven begripsomschrijvingen, bleek echter heel goed mogelijk toen de spraakverwarring verdwenen was.

Zeergeachte Mevrouw Orie, Uw medeleven en stille bemoediging en niet in het minst Uw gastvrijheid zal ik steeds dankbaar gedenken.

Hooggeleerde Van Herk, het was mij een grote vreugde Uw

hulp te kunnen verwerven voor de statistische bewerking van dit onderzoek.

Zeergeleerde Voorhorst, ik dank U voor Uw richtlijnen en adviezen inzake bestudering van allergie. Ik hoop dat dit proefschrift U niet te zeer zal schokken, doch zal bijdragen tot beter begrip en samenwerking tussen allergoloog en longarts.

Geleerde Schook, hartelijk dank voor Uw medewerking, speciaal voor het beschikbaar stellen van tot dusver niet gepubliceerd cijfermateriaal.

Het past mij dank te brengen aan het Ministerie van Justitie voor de toestemming 's morgens vroeg in de Strafgevangenis te Haarlem het aanvullend onderzoek te mogen verrichten. Geleerde Roorda, dank voor Uw bemiddeling hierbij en het regelen van de afwijkingen van de normale orde van dienst.

Tevens dank ik de Haarlemse Collegae voor de welwillende medewerking bij de samenstelling van de controlegroep.

Geleerde Van Doorn, mede door jouw serieuze toewijding was het mogelijk dit proefschrift tot een goed einde te brengen.

Mevrouw De Ridder dank ik voor de vele uren van zeer nauwkeurig tellen van de „eos”, aan Uw akkurateste is de graad van betrouwbaarheid voor een groot deel te danken.

Mejuffrouw Schellekens ben ik zeer veel dank verschuldigd, ook voor de soms dwingende drang tot doorzetten. Je hulp zowel bij het verzamelen als verwerken van de literatuur, het vele tikwerk en de vaak moeizame correcties heb ik zeer gewaardeerd. Je was voor mij een grote steun.

Tenslotte Jeanne, maar niet in de laatste plaats, dank ik jou oprecht en hartelijk voor je uithoudingsvermogen, het viel vaak niet mee. Ik dank je voor de steun en voor het vele werk dat je achter de schermen in gezin en praktijk hebt verricht. Een promovendus is vaak geen gemakkelijk echtgenoot. Dat bij het beëindigen van deze studie voor ons een rustiger tijd zal aanbreken is mijn oprechte wens.

## INHOUD

Hoofdstuk 1. Inleiding	7
§ 1. Korte beschouwing over het algemeen aspect van astma	7
§ 2. Motivering van het onderzoek	8
§ 3. Begripsomschrijving van de gebruikte termen	10
Hoofdstuk 2. Eosinofilie in het algemeen en in verband met astma	15
§ 1. a. Ontstaan en bestanddelen van de eosinofiele granulocyt	15
b. Functie van de eosinofiele granulocyt	15
§ 2. Opgegeven waarden over het eosinofielengehalte van het bloed	16
a. In de literatuur	16
b. Uit de Nederlandse Astmacentra	18
§ 3. Bloed- en weefseleosinofilie	21
§ 4. Diagnostische betekenis	23
§ 5. Dagritme in het aantal circulerende eosinofiele granulocyten	24
§ 6. Invloed van de bijnierschors	25
§ 7. Conclusie	26
Hoofdstuk 3. Heredititeit en astma	27
§ 1. Inleiding	27
§ 2. Het stamboom-kwartierstaat-onderzoek	28
§ 3. Het tweelingonderzoek	29
§ 4. Populatie genetica	30
§ 5. Samenvatting	32
Hoofdstuk 4. Opzet en uitvoering van het onderzoek	34
§ 1. Inleiding	34
§ 2. Selectie van de groepen	34
A. Belaste groep	34
1. probandus	34
2. andere lijders	35
3. rest, zelf geen patient	35
B. Controlegroep	35
§ 3. Vergelijkbaarheid van de groepen	36
a. leeftijd	36
b. sekse	37
c. jaargetijden	37
d. plaats van inwoning	38
e. sociale omstandigheden	38

§ 4. Verwickelingen	38
a. infecties	38
b. allergische verschijnselen	38
1. hooikoorts	39
2. constitutioneel eczeem	39
3. rhinitis vasomotoria	39
4. urticaria	40
c. prikkels (inspanning, emotie, voedsel)	41
d. graviditeit en menses	42
§ 5. Uitvoering van het onderzoek	42
A. Voorbereiding in de gezinnen	42
1. voorafgaande correspondentie	42
2. instructie voor de dag voorafgaande aan het onderzoek	43
3. tijd van de prik en basale staat	43
4. controle op de dag van het onderzoek	44
B. Tellen van de eosinofiele cellen	44
1. capillair veneus bloed	44
2. methode van tellen	45
3. pipetten en ijsing	47
4. telkamer	47
5. telfouten, algemeen en bij dit onderzoek	48
§ 6. Samenvatting	50
Hoofdstuk 5. Vermelding van de verkregen uitkomsten	52
§ 1. Rekenkundige gemiddelden en variatiebreedten	52
a. de gehele groep: belast (I) en controle (II)	52
b. de groepen gesplitst in leeftijdsklassen	53
c. belaste groep gesplitst in patienten (IA) en huisgenoten (IB)	54
d. de groepen gesplitst in 2 onderzoekperiodes	
belast: oktober I <sub>1</sub> - november I <sub>2</sub>	
controle: oktober II <sub>1</sub> - november II <sub>2</sub>	55
e. patienten gesplitst in oktober (IA <sub>1</sub> ) en november (IA <sub>2</sub> )	
huisgenoten gesplitst in oktober (IB <sub>1</sub> ) en november (IB <sub>2</sub> )	57
f. urticaria	59
g. samenvatting in overzichtstabel	62
§ 2. Grafieken	62
§ 3. Enkele uitschieters	68
§ 4. Suppl. Gevangenisonderzoek	72
Hoofdstuk 6. Statistische bewerking en bespreking	74
§ 1. Inleiding	74
§ 2. Invloed van sekse	76
§ 3. Invloed van leeftijd	78
a. algemeen	78
b. controlegroep	79
c. huisgenotengroep	82
d. patientengroep	83

§ 4. Vergelijking	85
a. patienten tegen huisgenoten	85
b. huisgenoten tegen controlepersonen	86
c. patienten tegen controlepersonen	88
d. gezuiverde huisgenoten tegen controlepersonen	
gezuiverde huisgenoten tegen uitgebreide pa-	
tientengroep	88
§ 5. Aanhangsel	90
a. seizoeninvloed oktober/november	90
b. urticaria-invloed	92
c. invloed van opstaan en ontbijt	93
Hoofdstuk 7. Conclusies	95
Hoofdstuk 8. Samenvatting	100
Summary	109
Literatuurlijst	118
Formulieren en Tabellen	133



## Hoofdstuk 1

### INLEIDING

#### § 1. *Korte beschouwingen over het algemeen aspect van astma*

Zolang de etiologie en pathogenese van astma niet duidelijk zijn, dient hier op alle mogelijke manieren naar te worden gezocht. Dit temeer omdat astma de laatste jaren toeneemt \*) of althans de geneeskunde zowel in wetenschappelijk als in sociaal geneeskundig en therapeutisch opzicht, in toenemende mate voor onopgeloste problemen stelt.

Een moeilijkheid is dat er tot dusver geen aanvaardbare synthese is voor de opvattingen van de verschillende onderzoekers, waarvan sommigen overtuigd zijn van de allergische, anderen van de infectieuze en weer anderen van de psychogene oorsprong der ziekte, terwijl velen weer meer aandacht schenken aan de invloed van endokriene factoren, de laatste tijd wel speciaal aan die van de bijnierschors.

Hoewel reeds belangrijke vorderingen in de inzichten zijn verkregen laten de gegevens nog steeds geen conclusie toe over een eventueel coördinerend principe voor de verschillende oorzakelijke en uitlokkende momenten en het astmatisch reageren daarop.

In deze richting gaat men indien men zowel de invloed van psyche, van allergie als van infectie (gezien als stress volgens SELYE) en de bij astma optredende verschijnselen van broncho-bronchiolospasmus en oedemateus secretoire slijmvliesveranderingen, nog geheel in het midden latend welke hiervan essentieel of het belangrijkste is, vanuit één centrum gereguleerd zou kunnen zien. Men denkt aan het diëncefalon van waaruit dan de hormonale en neurogene reflexen, speciaal de functie van het hypofyso-adrenocorticale systeem, worden gereguleerd.

Astma te zien als diëncefalose, zoals STURM, VEIL, JAQUELIN, TURIAF e. a. dit doen, geeft echter ook nog geen oplossing van alle problemen rond het astmavraagstuk. Bovendien is de juistheid hiervan vooralsnog allerminst bewezen.

Voorlopig is een multipele, eventueel multiconditionele, genese nog het meest in overeenstemming met de literatuur. Een bespreking van de uitgebreide literatuur over astma en de zeer uiteenlopende meningen over etiologie en pathogenese, speciaal over de uitlokkende en verergerende momenten, zou veel te ver voeren.

\*) Astmastudiecommissie van de gezondheidsorganisatie T.N.O. N.T.v.G. 1957, 101, p. 114.

## § 2. *Motivering van het onderzoek*

Deze studie werd begonnen naar aanleiding van de geconstateerde hoge frekwentie van eosinofiele cellen in het perifere bloed bij astmatische kinderen. Volgens HUET komt op het een of ander tijdstip tot bij 100% der kinderen in het astmacentrum Heideheuvel een eosinofilie voor. De vraag is nu of dit regelmatig het geval is en of dit ook bij volwassen astmatici zo is. Het blijkt echter dat er geen absolute getallen voor normale personen bekend zijn, welke voor vergelijking bruikbaar zijn.

Getracht zal worden deze vergelijkbare absolute getallen te verkrijgen en na te gaan of er tussen deze en die van astmatici, zowel kinderen als volwassenen, in het astmavrije interval verschil bestaat. Wij hopen zodoende een beter inzicht te krijgen in de hereditaire verhoudingen bij astma in brede zin (zie definitie).

Bij dit onderzoek werd uitgegaan van de gedachte, die bij velen bestaat, dat er tussen astma in brede betekenis en allergie in ruime zin en ook tussen allergie in beperkte zin en eosinofilie een zekere relatie bestaat, waarbij vooropgesteld moet worden, dat zeker niet ieder astma van beperkt allergische genese behoeft te zijn, althans dat dit niet aantoonbaar is. Het hoe en waarom van deze relatie kan in deze studie buiten beschouwing blijven.

Er bestaat in ieder geval een zekere relatie tussen het meer dan normaal voorkomen van eosinofiele cellen in het bloed en allergie van het immediate type. Deze wordt reeds algemeen aangenomen, HANSEL 1934, CAMPBELL 1935 en meer recent in Nederland TEN CATE 1954.

Het aantal eosinofiele cellen hangt waarschijnlijk o. a. samen met de histamine of histamine-achtige stof, die vrijkomt bij de allergeen-antistofreactie (DALE). Het ligt dan ook voor de hand dat bij allergische astmatici van het immediate type allergy een groter dan normaal aantal eosinofiele cellen wordt gevonden in de beginperiode en vaak kort voor het optreden van een aanval (SCHOOK, p. m.), zoals ook bij hooikoorts het geval is (VOORHORST). Soms verdwijnen gedurende een aanval de eosinofiele cellen blijkbaar sneller uit de circulatie dan dat aanvulling plaats vindt, waarna weer een stijging optreedt. Er zijn hierop echter ook uitzonderingen, b. v. wanneer er op dat moment tevens een infectie bestaat, welke als stress via de hypofyse-bijnierschorsfunctie een daling van het aantal eosinofiele cellen zou veroorzaken (ISRAELS 1952).

Het is echter niet bekend of de immediate type allergische astmatici steeds, dus ook in het astmavrije interval, een groot aantal eosinofiele cellen hebben. Evenmin is bekend of andere astmatici, bij wie tot dusver op geen enkele manier deze vorm van allergie was aan te tonen, een groter aantal eosinofiele cellen in de circulatie hebben dan normale personen. Mochten deze laatsten ook een eosinofilie vertonen dan heeft het de schijn dat deze eosinofilie meer met astma in brede zin of eventueel met allergie in brede zin dan alleen met de eerstgenoemde immediate type allergy samenhangt. Indien men zich in dat geval, astma in



brede zin van hereditair karakter denkt bestaat de mogelijkheid om via een gezinsonderzoek nadere informatie te krijgen. Over de astmavrije naaste familieleden is echter, wat dit aangaat, niets bekend. Wij weten niet of deze meer eosinofiele cellen hebben dan leden van astmavrije gezinnen.

Een grote moeilijkheid is, zoals reeds gezegd, dat er geen absolute vergelijkbare getallen voor deze groepen personen bekend zijn.

Het aantal eosinofiele cellen in de circulatie wisselt sterk:

1. door het dagritme in de loop van de dag;
2. van persoon tot persoon;
3. vaak per persoon van dag tot dag.

APPEL, RUD, e. a. hebben dit uitvoerig onderzocht en aange-toond. Volgens sommige onderzoekers zou er ook nog een sekse-verschil zijn (GALAMBOS).

Deze variaties veroorzaken een grote spreiding, welke als normaal moet worden aangenomen. Onbetrouwbare uitkomsten worden verkregen door te werken met gemiddelden zonder meer, uit een aantal waarnemingen, wanneer bij het onderzoek niet op zijn minst aan steeds dezelfde, nauwkeurig omschreven, voorwaarden is voldaan.

Daar zowel astma als allergie, speciaal de atopie (COCA), in bepaalde families in sterkere mate, althans meer opvallend, voorkomen dan in andere families werd reeds lang eenhereditaire faktor verondersteld aanwezig te zijn (o. a. DRINKWATER 1909, COOKE en v. d. MEER 1916, HANHART 1934 en 1951, RACKE-MANN 1927, COCA 1933, SCHWARTZ 1952). Deze is echter niet bewezen en zou b. v. volgens HEISSEN (1920) en in latere tijd volgens RATNER en medewerkers (1953) niet alleen allesbehalve duidelijk, doch zelfs onwaarschijnlijk zijn. Voor astma zijn de cijfers welke op een erfelijk moment zouden wijzen beslist nog veel minder bewijzend dan dat deze het voor allergie zouden zijn (SILBERMAN 1953).

De opzet van deze studie is een reproduceerbaar onderzoek naar het absolute aantal eosinofiele cellen in het perifere bloed onder vergelijkbare omstandigheden bij:

1. astmatici in verschillende leeftijdsklassen;
2. de niet astmatische naaste familieleden;
3. een groep controlepersonen waarbij geen astma in de familie bekend is.

Indien bij goed gekozen voldoende grote groepen op de juiste wijze gegevens worden verzameld moet het mogelijk zijn:

1. betrouwbare standaardwaarden te verkrijgen;
2. door statistische bewerking van de verkregen getallen eventuele verschillen aan te tonen.

Getracht zal worden, indien er verschillen blijken te bestaan, conclusies te trekken die bijdragen vormen voor de oplossing van het astmaprobleem, o. a. inzake heredititeit, waarbij gelet zal worden op eventuele verschillen bij enkel- en dubbelzijdige belasting (voorlopig aangenomen dat deze bestaat).

In hoofdstuk 2 wordt de eosinofiele granulocyt besproken, voor

zover dit van belang is voor het vraagstuk. Hierin blijkt dat de meningen over wat als een normaal aantal in het bloed circulerende eosinofiele granulocyten moet worden aangenomen sterk wisselen. Bovendien blijkt dat de opgegeven waarden alleen vergelijkbaar zijn wanneer de tijd van het onderzoek bekend is en aan standaardcondities is voldaan.

Hoofdstuk 3 geeft enkele beschouwingen over heredititeit en astma, waaruit blijkt dat de meningen zowel over de heredititeit als over wat dan wel geërfd wordt uiteenlopen.

In hoofdstuk 4 wordt de opzet en uitvoering van het onderzoek, alsmede de motivering van de gestelde voorwaarden besproken. Na vermelding van de verkregen gegevens in hoofdstuk 5 volgt in hoofdstuk 6 de bespreking van de statistische bewerking hiervan. Tenslotte worden in hoofdstuk 7 de getrokken conclusies besproken, waarna een samenvatting volgt.

Achter de literatuurlijst zijn de gebruikte formulieren en de tabellen opgenomen, waarin de gegevens over de proefpersonen en de uitslag van het onderzoek zijn te vinden.

### § 3. Begripsomschrijving van de gebruikte termen

Omdat helaas telkens weer blijkt dat wel dezelfde woorden worden gebruikt, doch dat hieraan niet dezelfde betekenis wordt toegekend, is een algemeen erkende nomenklatuur op het gebied van astma en allergie wel zeer noodzakelijk. Het zou wel eens kunnen blijken, dat er door verschil in benaming een veel groter verschil in opvatting op dit gebied lijkt te bestaan dan in werkelijkheid het geval is. Om verwarring te voorkomen wordt hier een nauwkeurige begripsomschrijving van de gebruikte termen gegeven:

*Astma* is een syndroom, waarbij „wheezing” (hijgend piepen) het belangrijkste diagnostische kenmerk is. De aanwezige bemoeilijking van de ademhaling ligt steeds voornamelijk in de expiratoire fase. Het astma kan bestaan uit paroxysmale aanvallen van benauwdheid, het kan ook een meer chronisch karakter hebben.

Op goede gronden (anamnese, onderzoek, functie en verloop) worden deze beide vormen met de term astma aangeduid, de eerste gewoonlijk als astma bronchiale, de tweede, m.i. minder juist, als astmatische bronchitis. Deze beide vormen kunnen zowel naast elkaar, als door elkaar voorkomen en hebben een uitgesproken leeftijdsdispositie. Zolang de juiste oorzaak van astma niet bekend is verdient het aanbeveling in deze diagnose de aanwezig<sup>e</sup> (causale?) verschijnselen zoveel mogelijk te omschrijven. Dit geldt zowel voor astma bronchiale als voor astmatische bronchitis. Dit kan zijn, al naar de veronderstelde etiologie: allergisch, infectieus, psychogeen, endokrien, cardiaal en reflectoir op fysische prikkels, bij bronchusobstructie enz. (SWINEFORD).

*Asthma bronchiale* is astma. Strikt genomen is de toevoeging

bronchiale overbodig, daar geen ander orgaan het diagnostisch kenmerk van wheezing kan produceren. Als regel verstaat men hieronder de akute vorm van astma. Het wordt gekenmerkt door een aanvalsgewijs optredende benauwdheid en gaat gepaard met een voornamelijk expiratoire beklemming van de ademhaling, auscultatoir wordt piepen waargenomen. Het komt vooral voor bij jonge volwassenen.

Deze term wordt door sommigen alleen gebruikt om de tegenstelling tot asthma cardiale te doen uitkomen. Deze laatste term blijft gereserveerd voor die gevallen van astma, waar een duidelijk cardiale faktor aanwezig is.

*Astmatische bronchitis = Astmatische catarre = eosinofiele catarre* is een catarre sec zonder aantoonbaar infekterend agens in de luchtwegen, waarbij, indien aanwezig, het gewoonlijk in geringe mate opgegeven taai of slijmige sputum als regel overwegend eosinofiele leukocyten bevat.

De toestand wordt gekenmerkt door een min of meer aanvalsgewijs verergerende subchronische benauwdheid met voornamelijk expiratoir optredende beklemming van de ademhaling. Een vrij interval is bij deze afwijking soms subjektief wel aanwezig, maar gewoonlijk worden ook dan afwijkingen aangetroffen. In vele gevallen is er echter vaak ook subjektief, geen duidelijk vrije periode meer aanwezig. Het komt zowel op zeer jeugdige als, en wel hoofdzakelijk, op oudere leeftijd voor.

*Bronchitis bij astma = geïnfekteerd astma* is een combinatie van infectie in de bronchi met een akute of met een min of meer chronische vorm van astmatisch reageren. Hierbij zijn als regel behalve astmatisch piepen ook brommen en vochtige ronchi te horen. Er moet te eniger tijd een verlengde expiratietijd zijn. Het sputum zal, zo niet steeds, dan toch als regel bij het afnemen van de ontstekingsfaktor eosinofiele cellen bevatten. Gezien de grote frekwentie van de astmatische catarre op jonge en oudere leeftijd wordt in deze leeftijdsgroepen ook geïnfekteerd astma veel waargenomen, doch het kan ook in combinatie met een akute astma-aanval voorkomen. Treedt bij deze voorlaatste vorm ook een verwijding van de luchtwegen op (vooral bij de chronische diffuse vormen is dit veelal in lichte mate het geval) dan is er een geleidelijke overgang naar het beeld der bronchiëctasieën. Een belangrijk deel hiervan immers gaat ook met pre-existente astmatische verschijnselen gepaard en moet als zodanig worden beschouwd als een variatie op een sporadisch geïnfekteerde astmatische vorm. Daarnaast komen ook bronchiëctasieën voor, waarbij slechts door een lokale oorzaak en infectie de verwijding en de verschijnselen worden bepaald.

*Astma equivalenten*: naar wij hebben begrepen verstaat men hieronder toestanden, die op gelijke wijze als astma bij daartoe allergisch gepredisponeerden zouden ontstaan.

1. hooikoorts
2. dauwworm (constitutioneel eczeem op jeugdige leeftijd)

3. rhinitis vasomotoria
4. urticaria
5. migraine
6. angioneurotisch oedeem.

In deze studie worden de laatste twee niet in de bespreking betrokken. Deze kunnen mogelijk wel tot de allergosen worden gerekend, doch worden verondersteld in mindere mate dan de eerste drie samen te gaan met astma. Over urticaria is weinig met zekerheid bekend. Als regel bestaat hierbij volgens VOORHORST (p.m.) geen bloedeosinofilie, zijn er geen reages aantoonbaar en zijn er geen positieve huidreacties. Later komen wij hier nog op terug.

*Allergie* kan men in brede zin opvatten, waarbij bedoeld wordt, dat de patient de dispositie heeft anders te reageren dan een ander, waarbij deze reactie van de patient kwalitatief en/of kwantitatief afwijkt van het normale. Daarnaast wil het in meer beperkte zin zeggen dat het organisme anders reageert dan voorheen (v. Pirquet).

Oorspronkelijk stond dit in verband met overgevoeligheid voor tuberculine en bij pokken vaccinatie. Er is later een verruiming van dit begrip opgetreden, waardoor tegenwoordig onder allergie wordt verstaan toestanden waarbij een bepaalde reactie afwijkt van de normale (b.v. op histamine, acetylcholine, doch ook bij koude allergie en dermatografie). Wij zijn geneigd dit begrip in het algemeen te duiden met overgevoeligheid.

In de minder ruime zin wordt onder allergie sec verstaan de specifiek veranderde dispositie tot reactie, die, naar het schijnt, een gevolg is van de vorming van antilichamen door contact met een soortvreemde substantie. Het is nodig ook in dit beperkte allergiebegrip bepaalde syndromen te onderscheiden naar tijd, kwaliteit en het soort antilichaam.

*A. Delayed type allergy.* Indien de reactie die ontstaat bij mens en dier bij een volgend contact met dezelfde stof of een deel daarvan na enige tijd optreedt (tuberculine type). Deze reactie treedt min of meer wetmatig op. Zij manifesteert zich na b.v. 24 uur, en treedt vooral op na infectie t.o.v. bepaalde bacterieprodukten, doch ook na huidcontact vaak t.o.v. eenvoudige stoffen. Dit type is te diagnosticeren met huidreacties; soms met plakproeven, bij grote moleculen slechts met intracutane tests. Het lijkt aanneemelijk dat de overdracht, die passief vrijwel uitsluitend met levende cellen van het mononucleaire typen kan worden verkregen (CHASE) op antilichamen berust, ook al zijn deze tot heden niet overtuigend aangetoond.

*B. Immediate type allergy.* Indien de reactie snel optreedt bij het herhaalde contact met het antigeen (de stof, eventueel deel daarvan, waartegen het antilichaam bij vorig contact werd gevormd). Er is een onderverdeling van deze immediate type allergy mogelijk naar de aard van de antilichamen:

a. *Anafylaktisch syndroom*. Hierbij is de reactie steeds afhankelijk van de aanwezigheid van polyvalente c. q. monovalente antilichamen, die in vitro aantoonbaar zijn (precipitatie-, agglutinatie- en Coombstest). Hieronder is begrepen anafylaxie, Arthusfenomeen en als bijzondere vorm de serumziekte. De anafylaktische antilichamen reageren met de anafylaktogenen, meestal eiwitten of aan eiwit gekoppelde determinerende groepen, soms ook complexe koolhydraten.

b. *Atopisch syndroom*. (COCA, gewijzigd TUFT, JULIUS). Dit wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van reageren, die nog niet algemeen in vitro, (COOMBS, JIMÉNEZ-DIAZ) doch wel door biologische proeven op mens en aap aantoonbaar zijn (PRAUS-NITZ-KÜSTNER). Hierbij zien we een snel optredende huidreactie. Deze vorm komt slechts bij een deel van de individuen voor en doet dus een zekere dispositie veronderstellen, is althans aan zekere voorwaarden gebonden. Zij ontstaat korte tijd na het herhaalde (?) contact (hooikoorts type). Zij wordt voornamelijk gevonden bij contact met organische stof, meestal zijn dit complexe groot moleculaire verbindingen. Het prototype is de pollinosis en b. v. paardehaarastma (ook huisstof- en huidschilfersastma kunnen hieronder vallen, doch hierbij is de anamnese niet typisch. Waarschijnlijk zijn hier psychische en endokriene momenten van meer betekenis dan bij eerstgenoemde).

Een typisch kenmerk voor deze immediate type allergy is het verschijnen van eosinofiele cellen op de plaats van het contact tussen allergenen en reageren (in het z. g. shockorgaan).

*Antigeen* is iedere tot antilichaam-vorming aanleiding gevende substantie, die daarmee op de een of andere wijze in specifieke reactie kan treden.

Volledige antigenen zijn substanties, die, bij de gastheer ingebracht, zowel kunnen sensibiliseren (prepareren), dus antilichaam vormen, als provoceren, antilichamen binden.

Half antigeen (hapteen) zijn kleinmoleculaire verbindingen van zeer verschillende chemische structuur, die zonder binding aan eiwit niet sensibiliseren, wel echter struktuurspecifiek kunnen provoceren, d. w. z. de op andere wijze gevormde antilichamen binden.

*Allergeen* behoort tot de groep der antigenen, maar wordt gewoonlijk alleen gebruikt voor stoffen, die deze antilichaamvorming na natuurlijk contact doen ontstaan, meestal bij gepredisponeerde personen, hoewel niet altijd noodzakelijk.

*Exogene allergenen* zijn van buitenuit, door de huid of het slijmvlies binnengedrongen, niet tot vermenigvuldiging in staat zijnde stoffen, die als zodanig sensibiliserend werken (Inhalatie- en contactallergenen).

*Endogene allergenen* zijn in het lichaam zelf gevormde, resp. er van afkomstige sensibiliserende stoffen: bacteriële produkten (infektie allergenen), parasitaire produkten (invasie allergenen)

of bestanddelen van de cellen na inwerking van bakteriën, toxinen enz. (auto-allergenen).

*Anafylaxie* is de in het (dier) experiment door kunstmatige sensibilisering ontstane allergie, waarbij als regel conventionele al of niet precipiterende antilichamen aantoonbaar zijn.

*Anafylaktogeen* was vroeger alleen soortvreemd eiwit, tegenwoordig ieder antigeen, dat aanleiding geeft tot anafylaxie; het wordt vrijwel alleen gebruikt voor gevallen, waarin het antigeen langs parenterale weg wordt toegediend en waarbij meestal later bij contact met het antilichaam een shockachtige reactie ontstaat. Meestal zijn hierbij precipiterende antilichamen aanwezig.

*Antilichaam* wordt gedefinieerd als een, als regel, voorname-lijk in de lichaamsvloeistof voorkomende soms ook celgebonden eiwitstof (globuline), gevormd door het lichaam als reactie op antigeen en in staat specifiek hiermede op aantoonbare wijze te reageren (RAFFEL).

*Reagine* is het antilichaam, dat bij de atopisch allergische patient gevonden wordt bij natuurlijke sensibilisatie, en dat door een aantal kenmerken kwalitatief van andere antilichamen verschilt o. a. door

- a. de grote moeilijkheid het met serologische reacties aan te tonen;
- b. grotere thermolabiliteit;
- c. sterke neiging zich aan cellen te binden;
- d. het niet passeren van de placenta;
- e. de nog niet opgehelderde plaats in het elektro-foretisch patroon (ws. tussen  $\beta$  en  $\gamma$  globuline, Jiménez Diaz).

*Allergose* is een allergische ziekte of symptomencomplex.

*Desensibiliseren* zijn maatregelen tot het opheffen van de dispositie tot allergische reacties.

## Hoofdstuk 2

### EOSINOFILIE IN HET ALGEMEEN EN IN VERBAND MET ASTMA

In verband met het vraagstuk der eosinofilie eerst enkele opmerkingen over de eosinofiele granulocyten.

#### § 1 a. *Ontstaan en bestanddelen van de eosinofiele granulocyt*

De meeste schrijvers nemen aan dat de eosinofiele granulocyten ontstaan in het beenmerg. Daar worden ook de eosinofiele myelocyten en metamyelocyten in gering aantal gevonden. Daarnaast wordt onder pathologische omstandigheden ontstaan aangenomen op plaatsen met myeloïde metaplasie. De volgroeide cel bevat zelden meer dan twee kernlobben. Ze is beweeglijk, doch minder fagocytair dan de andere leukocyten.

Er is verschil van mening over de oorsprong en de natuur van de granula in de eosinofiele cellen.

De jonge eosinofiele myelocyten bevatten naast de typische eosinofiele- ook basofiele granula. Of reeds de ongegranuleerde myeloblast met betrekking tot haar latere ontwikkeling gedetermineerd is en diens gevolg tegenover de neutrofiele en basofiele myeloblast af te grenzen is nog niet zeker uitgemaakt.

Naar de samenstelling van de granula in de eosinofiele leukocyten is door VERCAUTEREN een onderzoek ingesteld. Deze zouden fosfolipoproteïnes en eosinofiele fosfolipiden bevatten in een schors van de gelachtige body, waarin basische argininerijke proteïne voorkomt. Zowel de cellen als de granula zijn z.i. zeer gevoelig voor mechanische beschadiging en voor cortison, waardoor cytolysis optreedt, terwijl de andere cellen nog intact blijven. Verondersteld wordt dat een extracellulaire faktor nodig is voor de lysis, die pas na voornoemde beschadiging kan inwerken. De Charcot-Leydense kristallen in het sputum zijn afkomstig van de granula uit te gronde gegane eosinofiele granulocyten (MARTI, ESSELIER, MORANDI).

#### b. *Functie van de eosinofiele granulocyt*

Over de functie van de eosinofiele leukocyten is weinig met zekerheid bekend. Hun geschiktheid tot fagocytose is geringer dan die van de neutrofiele cellen. ESSELIER kent de eosinofiele granulocyten een speciale resorberende functie toe. SCHLECHT ontkent dit en zoekt het in een beschermende functie tegen toxische substanties van onbekende aard, die bij de afbraak van

soortvreemd of lichaamsvreemd geworden eiwit in het algemeen en bij de allergische reactie in het bijzonder vrijkomen. Het een sluit het ander niet uit. Eosinofiele granulocyten bevatten meer histamine dan neutrofiele leukocyten, doch veel minder dan basofiele cellen. Verondersteld wordt dat eosinofiele granulocyten histamine zouden wegvangen (binden) in de granula.

Volgens VERCAUTEREN is binnen de relatief dikke fosfolipide cortex van de granula een antihistaminicum aanwezig (een basisch argininerijk proteïne), waardoor detoxifikatie van histamine plaats vindt. Dit klopt met de door KOVACS geconstateerde antihistaminewerking.

Ook GODLOWSKI komt tot een dergelijke conclusie. Hij neemt bovendien aan dat eosinofiele cellen ontstaan in de epitheelbekleding van de intestinale crypten, vnl. in de dunne darm. Als gevolg van het binnendringen van antigenen, ongesplitste proteïnemoleculen, zouden de epitheelcellen overgaan in andere histologische en biologische eenheden. (Op dezelfde manier zou dan m. i. ook de rijkdom aan eosinofiele cellen in de mucosa van de bronchi bij allergische astmatische kunnen worden verklaard). Deze conclusie is echter na de proeven van VAUGHN niet houdbaar gebleken. Deze constateerde nl. bij allergenentoediening eerst beenmerg-, later bloedeosinofilie en pas daarna eosinofilie in de submucosa van darm en bronchi, welke hij als uitscheidingsplaats wil zien. Ook over de directe vernietiging door corticosteroiden, aangenomen door VERCAUTEREN en GODLOWSKI, zijn de acta niet gesloten, daar volgens ESSELIER en MORANDI er juist geen directe inwerking zou zijn, doch veeleer een remming van de afgifte uit het beenmerg en vermeerderde afbraak door het reticulo-endotheliale systeem.

## § 2. *Opgegeven waarden over het eosinofielen-gehalte van het bloed*

### a. *In de literatuur*

Het als normaal opgegeven aantal eosinofiele granulocyten in het perifere bloed blijkt sterk te wisselen. Als regel wordt hiervoor aangenomen tussen 1-5% van het aantal leukocyten. Volgens HEILMEYER is het van 40-600 per  $\text{mm}^3$ , volgens FISCHER van 10-400 met een variatiebreedte van 5-890, terwijl volgens HILLS c. s. normaal is 50-200 per  $\text{mm}^3$ .

BEST, KARK, MUEHRCKE en SAMTER spreken bij volwassene van eosinopenie bij minder dan 70 cellen per  $\text{mm}^3$  en van eosinofilie bij meer dan 450 cellen per  $\text{mm}^3$ .

Hieronder volgt, deels geciteerd naar ALERS, een opgave van de door verschillende auteurs als normaal opgegeven waarden voor volwassen personen.



Normale waarden voor het aantal eosinofiele leukocyten per mm<sup>3</sup>,  
voor volwassen personen, volgens verschillende auteurs

Standard-values for the number of eosinophil leukocytes per mm<sup>3</sup> periphere blood,  
for grown people, according to various authors

Auteur	Totaal aantal eosinofiele granulocyten per mm <sup>3</sup>	Gemiddeld
Author	Total number of eosinophil leukocytes per mm <sup>3</sup>	Mean
Acland	40 - 540	165
Alers	tot 475 (nuchter)	249
Andersson 1953	tot 400 (nuchter)	
Andersson 1956	tot 200 (nuchter)	
Best	70 - 450	
Bunet	150 - 400	
Discombe	0 - 240	
Enger	250 - 400	
Esselier	70 - 300	
Ferroir	100 - 400	
Fisher	25 - 300	
Heilmeyer	40 - 600	
Hills	50 - 200	
de Jonge	70 - 335 (nuchter)	8-10 uur 184 5-6.30 uur 387
Kracke en Parker	75 - 300	
Laragh en Almy	100 - 300	
Muehrcke	45 - 485	207
Osgood	0 - 400	
Rud	54 - 465	
Thorn	100 - 250 (nuchter)	
Todd en Sanford	50 - 400	
Uhrbrand 1958	40 - 550	
Voorhorst 1956	tot 400	270
Whitby en Britton	150 - 400	

ANDERSSON (1956) geeft als grens voor normaal aan tot 200, terwijl hij in 1953 met anderen nog 400 als limiet heeft genomen. Op grond van reactie op injectie van  $\frac{1}{2}$  mg histamine, waarbij „allergic asthmatics” voor 90% met 30-100% stijging reageren, terwijl van de zgn. controlepersonen 72% een daling gaf en 20% een geringe stijging, waarbij bleek, dat deze juist allen boven de 200 cellen hadden, reden waarom hij deze tot latente allergici wilde rekenen, acht hij 200 eosinofiele granulocyten per mm<sup>3</sup> de bovengrens van normaal. ALERS komt echter tot geheel andere reacties: 87% van de astmatici geeft een daling en alle normalen. Welke factoren deze verschillende uitslag veroorzaken is zonder nadere gegevens niet duidelijk.

De opgegeven waarden voor kinderen lopen bij de verschillende auteurs al evenzeer uiteen. NAIDEN en ROSS en ook ROCHE geven als normaal aan: 80-500 cellen per mm<sup>3</sup> met de opmerking dat bij het stijgen der jaren de variatiebreedte afneemt. NAIDEN en ROSS vonden als regel in de groep 8-12 jr. nuchter 90-100 en in de groep 1-2 jr. nuchter 90-140 cellen per mm<sup>3</sup>. Anderen o.a. HAIN komen, zonder leeftijdsvermelding voor 18 normale kinderen op 109-359 cellen per mm<sup>3</sup>.

TIMAR, SZABO en KALDOR komen op een gemiddelde van 101 cellen bij 20 kinderen.

BURRELL constateerde bij 75 premature babies een niveau van het totale aantal eosinofiele granulocyten van omstreeks 0 op de eerste levensdag. Gedurende de eerste 2 dagen bleef bij allen het aantal uiterst laag. In de loop van de volgende dagen, bij sommigen tot de 5de week, werd een maximum van 900-1650 bereikt. Bij de 8 babies die stierven was er geen neiging tot stijgen.

MEDORFF en BARBERS vonden bij 42 op tijd geboren babies een schommeling van 20 - 850 cellen, bij 82% een stijging tot de 30ste dag met een schommeling van 70 - 570 cellen per  $\text{mm}^3$ .

Behoudens bij enkele auteurs zijn dit geen nuchtere waarden, hetgeen aan de vergelijkbaarheid veel afdoet, gezien de normaal voorkomende vrij grote schommelingen in de loop van de dag.

Voor astmatici liggen de getallen, wat de bovengrens aangaat, hoger bijv.

Auteur	Totaal aantal eosinofiele leukocyten per $\text{mm}^3$	Gemiddeld
Author	Total number of eosinophil leukocytes per $\text{mm}^3$	Mean
Andersson	312 - 1000	588
Alers	100 - 2000	428
de Jonge	305 - 1550	432 (nuchter)
Orie e. a.	115 - 1050	365 (nuchter)

Hier is naast het tijdstip van het onderzoek op de dag ook soms het tijdstip in het verloop van de astma-aanval of het interval van invloed.

Enkele onderzoekers o. a. de JONGE, VOORHORST, NAIDEN en ROSS hebben uitdrukkelijk gewezen op het nut deze bepalingen 's morgens vroeg te verrichten, daar anders geen vergelijkbare omstandigheden aanwezig zijn, omdat het effect van een Thorn-test daar ook in belangrijke mate mede van afhankelijk is.

Uit de literatuur is mij niet gebleken dat kinderen als regel meer eosinofiele granulocyten in circulatie hebben dan volwassenen. RUD vermeldt wel een leeftijdseffect en ZAPPERT geeft aan dat er op 13-14 jaar een daling intreedt, doch hij geeft geen absolute getallen. De indruk wordt gewekt dat bij kinderen veelal een hoger dan normaal percentage eosinofiele granulocyten aan worminfekties wordt toegeschreven. Uit de vermelde absolute getallen wordt niet de indruk gewekt dat bekend is dat deze evident hoger liggen dan bij volwassenen.

#### b. *Uit de Nederlandse astmacentra*

Om aan betrouwbare en vergelijkbare waarden voor kinderen en jeugdige personen te komen werden gegevens gevraagd van de

Nederlandse Astmacentra, welke met welwillende toestemming van de betrokken geneesheren directeur, mogen worden gepubliceerd \*).

In het katholieke astmacentrum „WILLEMIJNTJE” werden bij opgenomen patientjes (voornamelijk van 5 - 10 jaar) 2 maal per maand het aantal eosinofiele granulocyten in het bloed bepaald. Dit gebeurde steeds door dezelfde analiste, 's morgens als de kinderen nog nuchter waren.

De waarden wisselen sterk met als uitersten ongeveer 300 - 2200/mm<sup>3</sup>. De meeste waarden liggen tussen 600 en 1200/mm<sup>3</sup>. Er bestaat geen correlatie tussen het aantal eosinofiele granulocyten en het optreden van een aanval. Soms liggen de waarden van de eosinofiele cellen in het bloed hoog, soms laag tijdens een benauwdheid.

Een seizoeninvloed is niet merkbaar in de eosinofilie. Het gemiddelde aantal eosinofiele granulocyten uitgerekend per maand (waartegen, gezien het bij deze kinderen weinig verschillen in leeftijd, geen bezwaar bestaat) geeft over 1957:

*januari* 985, *februari* 773, *maart* 774, *april* 884, *mei* 973, *juni* 952, *juli* 883, *augustus* 940, *september* 897, *oktober* 873, *november* 914, *december* 860 eosinofiele granulocyten per mm<sup>3</sup>.

Urticaria komen praktisch niet voor op Willemijntje. Over een eventuele beïnvloeding van de eosinofilie kan dus niets worden opgegeven.

Bij een groep van 11 kinderen van 5 en 6 jaar die niet aan astma leden, werd gedurende 1 week dagelijks de nuchtere eosinofiele granulocytenwaarde bepaald. Deze lag bij 9 kinderen tussen 200 en 700 cellen per mm<sup>3</sup>. Twee kinderen vormden een uitzondering met 900-1200 en 1600-2200 cellen per mm<sup>3</sup>, zonder dat hiervoor een reden werd opgegeven, mogelijk zijn deze kinderen afkomstig uit gezinnen waarin astma voorkomt.

In de tehuizen van de Stichting tot Exploitatie van Astma-Centra „HEIDEHEUVEL” en „BOS EN HEIDE” worden het aantal eosinofiele cellen in het bloed ook regelmatig nuchter bepaald, in de telkamer. Bij vrijwel alle kinderen wordt te eniger tijd een hoge waarde, d.w.z. meer dan 500 per mm<sup>3</sup> gevonden, als tenminste vaker dan eenmaal wordt onderzocht. Een enkele uitzondering wordt gevormd door de chronisch geïnfecteerden. Er is geen duidelijke correlatie te vinden tussen het aantal eosinofiele granulocyten en het optreden van astma-aanvallen. In het laatste jaar is echter wel de aanwijzing dat in sommige gevallen vóór het optreden van de aanval een toename van de eosinofilie ontstaat duidelijker geworden. Zowel op Heideheuvel als in Haarlem werd geconstateerd dat de eosinofilie, 2 maal per week bepaald bij kinderen die regelmatig prednisolontherapie krijgen, afgewisseld met ACTH met geprolongeerde werking, toeneemt voordat er een aanval komt. Wij hebben de indruk dat door tijdelijke verhoging

\*) Met dank voor de welwillende medewerking en het beschikbaar stellen van cijfers aan Mevrouw E. Meijers, Kinderarts, verbonden aan „Willemijntje” en coll. J. E. C. Schook, Geneesheer-Directeur van „Heideheuvel” en „Bosch en Heide”.

van de dosis een aanval kan worden voorkomen, in ieder geval een afname van de eosinofilie het gevolg is. Ook in het astmavrije interval, voor zover geheel aanwezig, vertonen de kinderen vaak hoge waarden. Er is een duidelijke correlatie tussen het optreden van infecties en het aantal eosinofiele granulocyten, d. w. z. een daling hiervan soms tot 0 tijdens infectie.

Over een verandering bij het optreden van urticaria zijn geen gegevens bekend.

Van de eerste 603 in Heideheuvel en Bos en Heide opgenomen kinderen, voornamelijk van 6-16 jaar en enkelen tot 19 jaar is bij eerste telling het gemiddelde aantal eosinofiele granulocyten per  $\text{mm}^3$  631.5 (361 personen), indien opname plaats vond in het eerste kalender halfjaar en 898.6 (244 personen), indien opname plaats vond in het tweede kalender halfjaar.

Merkwaardig is dat de cijfers in het tweede halfjaar hoger liggen dan in het eerste halfjaar, er lijkt een duidelijke seizoen-invloed aanwezig te zijn.

Bij indeling van de patienten in jaarklassen 6 t/m 10, 11 t/m 15 en ouder dan 16 jaar blijkt dat de groep boven 15 jaar gemiddeld een lager aantal eosinofiele granulocyten in de circulatie heeft dan de jongere jaarklassen. In verband met ons onderzoek naar leeftijdseffect in deze studie wordt de tabel hier afgedrukt, later kom ik daar nog op terug.

Het voorkomen van eosinofiele cellen bij het eerste onderzoek van de 603 opgenomen kinderen in „Heideheuvel” en „Bos en Heide”, gerangschikt naar leeftijd en seizoen

Number of eosinophil leukocytes by first examination of 603 admitted asthmatic children

Leeftijd	Gemiddeld aantal cellen per $\text{mm}^3$	Eerste halfjaar	Tweede halfjaar
Age	Mean number of eosinophils per $\text{mm}^3$	First half year	Second half year
6	922 (18)	720 (7)	1049 (11)
7	660 (32)	628 (19)	706 (13)
8	823 (44)	732 (23)	922 (21)
9	792 (43)	782 (20)	801 (23)
10	885 (53)	843 (29)	936 (24)
11	817 (53)	728 (38)	1043 (15)
12	710 (62)	646 (43)	853 (19)
13	773 (67)	712 (39)	859 (28)
14	795 (95)	661 (63)	1058 (32)
15	686 (57)	597 (36)	839 (21)
16	717 (55)	642 (31)	813 (24)
17	620 (10)	436 (6)	896 (4)
18	707 (10)	513 (5)	900 (5)
19	604 (4)	430 (2)	778 (2)
Totaal:	738.7 (603)	631.5 (361)	898.6 (242)

De tussen haakjes vermelde cijfers geven het aantal proefpersonen aan. In parentheses number of experimental persons.

Om na te gaan of in de perioden met meer astma-aanvallen, in de maanden augustus, september en oktober (SCHOOK 1956), er ook meer eosinofiele granulocyten zijn dan in de rest van het jaar, werd telkens in het begin van een kalenderkwartaal, bij de kinderen op Heideheuvel, nuchter, bloed afgenomen voor onderzoek op eosinofiele granulocyten. Deze werden geteld in een telkamer. De verkregen cijfers zijn verwerkt in onderstaande tabel:

Aantal eosinofiele cellen per  $\text{mm}^3$  bloed bij astmatische kinderen in „Heideheuvel“

Number of eosinophil leukocytes per  $\text{mm}^3$  blood in asthmatic children

	juli '57	oktober '57	januari '58	april '58
jongens: (boys)				
10 t/m 12 jr.	689 (22)	721 (27)	601 (29)	508 (32)
13 t/m 15 jr.	586 (22)	730 (22)	517 (20)	418 (20)
16 t/m 18 jr.	590 (23)	603 (16)	523 (15)	422 (9)
Totaal:	614 (67)	695 (65)	554 (64)	475 (61)
meisjes: (girls)				
10 t/m 12 jr.	540 (5)	1193 (10)	833 (13)	542 (14)
13 t/m 15 jr.	624 (7)	1296 (6)	791 (6)	1151 (5)
16 t/m 18 jr.	503 (10)	998 (6)	550 (6)	504 (6)
Totaal:	564 (22)	1105 (22)	747 (25)	666 (25)
jongens en meisjes (boys & girls)	601.	806.	614.	533.

De tussen haakjes vermelde cijfers geven het aantal proefpersonen aan.  
In parentheses number of experimental persons.

Uit deze gegevens blijkt, dat inderdaad in het najaar, als er veel astma-aanvallen zijn, het gemiddelde aantal eosinofiele granulocyten belangrijk hoger is dan in het voorjaar als er weinig aanvallen zijn. Winter en zomer liggen hier tussen in.

### § 3. *Bloed- en weefseleosinofilie*

Onder eosinofilie wordt verstaan een meer dan normaal voorkomen van het aantal eosinofiele cellen. Dit begrip is tot dusver vaag, omdat de bovengrens van het normale niet duidelijk is afgebakend. Volgens sommigen is deze 200 eosinofiele granulocyten per  $\text{mm}^3$  circulerend bloed (ANDERSSON 1956). De meeste onderzoekers nemen echter 400 of meer aan.

Het bloedeosinofielengehalte kunnen we zien als bepaald door vraag en aanbod, schommelend rond een bij die persoon behorende norm.

Het onderzoek in het bloed is het gemakkelijkste, de weefsels

zijn het moeilijkste. In het gunstigste geval wijst een eosinofilie van slijmvliessecreten op een weefseleosinofilie. De meeste onderzoekers zijn het er over eens, dat de eosinofielen uit het bloed in het weefsel migreren op grond van een chemotaktische prikkel, waarvan de aard niet bekend is (VAUGHN). Het is waarschijnlijk geen histamine zonder meer, omdat door histamine-injectie bij een niet voorbehandeld proefdier noch een bloed- noch een weefseleosinofilie optreedt. Weliswaar vond MANOUCHI bij vergelijkend onderzoek van de shockreacties met serum en histamine dezelfde macroscopische en microscopische veranderingen, maar de voor serumshock karakteristieke eosinofilie ontbrak bij de histamineshock. Antihistaminica onderdrukken de weefsel- en bloedeosinofilie ook niet (ROCHA e SILVA).

Sommige onderzoekers zagen echter door histamine-injecties bij allergici een weefseleosinofilie, doch niet bij niet-allergici (HANSEN, SAMTER). Dat de weefseleosinofilie bij de anafylaktische shock niet ten gevolge van hypoxaemie ontstaat blijkt uit het feit, dat bij langzame verstikkingsdood van de caviae noch een bloed- noch een weefseleosinofilie wordt gevonden.

Reeds in 1921 bleek uit de proeven van HOMMA dat bij implantatie bij niet gesensibiliseerde proefdieren met parasieten en heterologe orgaandelen reeds na enkele uren rond zulke implantaten een weefseleosinofilie optrad. Van een allergisch proces in strikte zin tengevolge van de eosinotaktische prikkel door deze implantaten kan geen sprake zijn, daar het een niet gesensibiliseerd organisme betreft. SCHLECHT e.a. die eosinofilie verwekten door parenterale toevoer van eiwitlichamen, hetgeen met koolhydraten en vetten niet gelukt, rekenden de vroegtijdig optredende eosinofilie in het weefsel door het vreemd-eiwit tot allergische reacties, doordat zij in het allergiebegrip alle processen samenvatten, die met parenterale eiwitafbraak verbonden zijn.

Het gelukte BORSHARD (1929) door injectie van kleine hoeveelheden vetzuuraldehyde bij een proefdier een snel optredende bloedeosinofilie te verwekken, waarbij een direkt eosinotaktisch effect werd aangenomen. In de laatste jaren is gebleken, dat ook parenteraal toegediende plantaardige vette oliën een eosinofilie verwekken. Dit zou in het dierexperiment pulmonale olie-embolietjes veroorzaken. ESSELIER c.s. toonden in 1948 aan, dat regelmatige intramusculaire, subkutane en intraperitoneale olie-injecties bij het proefdier aanleiding zijn tot het ontstaan van micro-embolieën in de longen, zonder klinische symptomen. Deze olie-embolietjes geven ook na een intraveneuze eerste injectie van fijn geëmulgeerde olie, reeds na 10 uur een lokale weefseleosinofilie in de longen, die niet op allergische basis kan berusten. Bij intracutane injectie werd op de plaats van de injectie nooit, bij intramusculaire injecties slechts af en toe een weefseleosinofilie gevonden. Door geprotraheerde i.m. olietoediening ontstaat bij proefdier en mens een duidelijke bloedeosinofilie, die waarschijnlijk ook op pulmonale olie-embolietjes berust en als resorptie-eosinofilie van de allergische eosinofilie moet worden onderscheiden.

De eosinofielen hebben volgens ESSELIER bij de afbraak van soortvreemd eiwit en vet een direkte resorberende funktie, die in tegenstelling tot de opvatting van SCHLECHT met allergie niets te maken heeft.

Zijn deze eosinotaktische substanties of hun moedersubstanties daarnaast ook als antigeen werkzaam dan kan na sensibilisering nog gedurende de eerste geprotraheerde toediening of na latere re-injektie bij het dan reeds gesensibiliseerde organisme naast de resorptie-eosinofilie ook nog een allergische eosinofilie optreden.

Deze situatie is met betrekking tot eiwitsubstanties van parasieten en heterologe orgaandelen makkelijk te begrijpen, maar ook aan plantaardige oliën en zelfs aan synthetische vetten zijn door ESSELIER sensibiliserende eigenschappen toegeschreven.

#### § 4. *Diagnostische betekenis*

Klinisch duidt bloedeosinofilie op de invloed van versterkte eosinotaktische prikkels, waarbij differentiaal-diagnostisch in aanmerking komen:

1. eosinotaktische prikkels op bodem van antigeen-antilichaam-reactie (allergische pathogenese in engere zin).
2. eosinotaktische prikkels van speciale aard, die de basis vormen voor de resorptie-eosinofilie (olie, parasietensubstanties, e.d.).
3. eosinotaktische prikkels van nog onbekende aard.

De allergische reactie betekent een klinisch zeer belangrijke eosinotaktische prikkel. Iedere bloedeosinofilie van onbekende aard is aanleiding om naar een eventuele allergische reactie te speuren. De diagnostische betekenis van de eosinofilie laat ons in zoverre in de steek, dat in bepaalde stadia bij ziekten met allergische pathogenese niet steeds een bloedeosinofilie te vinden is, mede omdat de mate van eosinofilie in het bloed de resultante is van afvoer naar de weefsels en aanvoer uit het beenmerg. Ook bij vele niet allergische ziekten kan een begeleidende eosinofilie van bloed of weefsel op allergische basis berusten. In zulke gevallen komt het allergische nevenproces in het gehele ziektebeeld slechts een ondergeschikte of in het geheel geen betekenis toe (weefsel-eosinofilie en ook bloedeosinofilie bij maligne tumoren t.g.v. sensibilisering tegen lichaamsvreemd geworden eiwit van de tumor enz.). De allergische pathogenese van deze eosinofilie kan in de regel slechts vermoed doch niet bewezen worden.

Voor de meeste artsen geeft eosinofilie een kortsluiting op de diagnostische mogelijkheid van astma, eczeem en worminfestatie, maar er is nog een gehele reeks afwijkingen, die eveneens met eosinofilie gepaard gaan. Als regel is het wel een allergische reactie op een of ander exogeen of endogeen antigeen, hetwelk waarschijnlijk de gewone noemer is. Vele onderzoekers hebben reeds getracht het mysterie van de eosinofiele granulocyten te ontrafelen, maar nog steeds is er geen duidelijk begrip van het

algemeen fenomeen van de eosinofilie te geven. Het aantal eosinofiele granulocyten dat circuleert is fysiologisch variabel. Het gevonden aantal is ook sterk afhankelijk van de correctheid van het onderzoek (zie later telfouten enz.).

### § 5. *Dagritme in het aantal circulerende eosinofiele granulocyten*

De eosinofiele cellen reageren volgens eigen wetmatigheid. Het aantal circulerende eosinofiele granulocyten is in de loop van de dag aan aanzienlijke schommelingen onderhevig.

Nadat van DOMARUS en later DJAVID reeds de aandacht vestigden op de hoge ochtendwaarden en de variaties in het aantal eosinofiele cellen in het bloed met dalen in de ochtend ook al komt de persoon niet uit zijn bed, is het eerste systematische werk over het 24-uur ritme dat van APPEL (1939). Zijn conclusie was dat de afname in de morgen o. a. afhangt van de daglichtprikkel (ook HANSEN 1952, HALBERG 1955).

De uitvoerige goed gefundeerde studie van RUD (1947) geeft in het dagritme een behoorlijk inzicht. Dit werd later door vele anderen bevestigd (FLINK, HALBERG, DONATO en STRUMIA, KAINE, SWANSON, VISSCHER enz.).

Het dagritme wordt thans in het algemeen als volgt aangenomen: 's morgens vroeg hoog met afname gedurende de voormiddag, het sterkste tussen 6.30 en 9.30 uur, daarna wisselend vanaf omstreeks het middaguur of later op de middag, toename tot in de loop van de nacht. Soms is er een neiging tot weer even dalen kort na de middag. In de late namiddag wordt als regel de nuchtere ochtendwaarde weer bereikt.

De invloed van voedselopname is niet geheel duidelijk. In sommige publikaties zijn curven te zien met een kleine knik naar lager niveau na de lunch (HALBERG, FLINK, VISSCHER). Dat dit door voedselopname zou komen is minder waarschijnlijk, omdat de reeds voor het diner ingezette stijging daarna doorgaat. Volgens RUD zou bij vasten de gebruikelijke afname in de ochtend doorgaan tot laat in de middag. Bij normale voedselopname blijft het aantal eosinofiele granulocyten op wat hoger niveau. Voedselopname alleen zou echter geen eosinofilie geven. Het is nodig om het dagelijkse ritme niet te verstoren. BONNER en HOMBURGER onderzochten ook het effect van vasten en constateerden eveneens een beïnvloeding van de eosinofilie in de zin van een sterkere daling. RUD constateerde ook reeds belangrijke verschillen van persoon tot persoon en per persoon van dag tot dag. ACLAND en GOULD komen tot de conclusie dat er geen reden is aan te nemen dat bij een groep personen de gemiddelde uurtellingen variëren van dag tot dag. Dit zou komen door de individuele variaties in het dagelijks patroon. Voor de groep als geheel was er een bepaald dagritme, doch per persoon werden significante dag tot dag- en uur tot uurverschillen geconstateerd. Statistische analyse toonde aan dat bij normale personen een evenredige daling, niet een absoluut gelijke daling, in aantal eosinofiele cellen wordt



verkregen door toediening van ACTH, die sterker is dan door het dagritme wordt verkregen. Dit klopt ook met de waarnemingen van ALERS. De verschillen in het niveau van dag tot dag en ook de langzame periodieke variaties gedurende de dag kunnen het resultaat zijn van veranderingen in de mate van adrenocorticale hormoonproductie.

Over ACTH- en cortisonbeïnvloeding van de bloedeosinofilie, zowel bij patienten als experimenteel, is een uitvoerige literatuurstudie gemaakt, welke in de literatuurlijst is vermeld, doch die niet verder zal worden besproken omdat hieruit geen voor dit onderzoek van belang zijnde nieuwe gegevens komen.

## § 6. *Invloed van de bijnierschors*

Het wordt algemeen erkend dat de bijnierfunctie grote invloed heeft op het aantal circulerende eosinofiele cellen. Tal van onderzoeken zijn hierover verricht (THORN, RECENT, FORSHAM, SELYE, GROSS, SHANDS, UHRBRAND, HILLS enz.).

Cortisontoeiening geeft een daling van het aantal eosinofiele granulocyten in de circulatie. Door herhaalde toediening hiervan, resp. ACTH bij intacte bijnier, kunnen bij mens en dier in twee dagen de eosinofiele granulocyten tot verdwijnen worden gebracht, sneller naarmate er minder jeugdige vormen in het bloed circuleren.

Bij patienten lijdende aan Morbus Addison, bilaterale adrenalectomie, en hypopituitarisme ontbreekt de karakteristieke ochtenddaling en zijn er slechts zeer kleine dagschommelingen aanwezig (HALBERG, FLINK, VISSCHER enz.). Volgens ESSELIER, JEANNERET en MORANDI is er geen kwestie van directe vernietiging, evenmin van een remming van de rijping. De glucocorticoiden zouden de fysiologische en pathologische eosinotactische prikkels onderdrukken, tegelijkertijd het uitzwermen van bloedrijpe eosinofiele granulocyten uit het merg remmen en bovendien het RES stimuleren in zijn fysiologische aktiviteit de afbraak van de eosinofiele granulocyten te verhogen. Ook GROSS en SCHMIDT vonden geen directe beschadiging van de eosinofiele cellen door corticoiden. Daarentegen zou volgens VERCAUTEREN de eosinofiele cel zowel mechanisch als door cortison gemakkelijk tot cytolyse geraken, terwijl andere celtypen dan nog onbeïnvloed blijven. Ook adrenaline (noradrenaline niet) geeft een daling van het aantal eosinofiele granulocyten. Het mechanisme hiervan is nog niet opgehelderd, het effect komt soms ook tot stand bij hypofysebijnierschorsinsufficiëntie (ALERS, MUEHRCKE), terwijl RECENT en THORN dit dan juist niet verkregen. Ook insuline geeft indirect via hypoglycemie een daling van het aantal eosinofiele granulocyten door een verhoging van de adrenaline-ACTH-spiegel, welke reactie voorkomen wordt door gelijktijdige toediening van suiker. Zeer veel werk is verricht, om via beïnvloeding van de eosinofilie door ACTH enz. de functie van de bijnierschors te testen.

ERIKSSON-LIHR en medewerkers concludeerden bij astma op grond van hun onderzoek tot een relatieve bijnierinsufficiëntie, terwijl ALERS tot de conclusie komt van een bijnierstatus, waarbij dit orgaan op verlaagd niveau werkt, doch wel normaal geprikkeld kan worden. Hij oppert de mogelijkheid dat de oorzaak van deze verminderde activiteit moet worden gezocht in een gestoorde functie van de diëncefalo-hypofysaire centra.

Hierbij doet zich de vraag voor of men de absolute dan wel de relatieve daling als maatgevend moet beschouwen. Immers zowel de JONGE als ALERS vonden op verschillende prikkels een duidelijk geringere daling van de eosinofiele cellen, terwijl die op ACTH gelijk is aan die bij normalen.

### § 7. Conclusie

Onze kennis van de bestanddelen en de functie van de eosinofiele granulocyt is de laatste jaren toegenomen, (GODLOWSKI, VERCAUTEREN, ESSELIER, MORANDI). Vooral over het laatste zijn de acta nog niet gesloten. De eosinofiele cel speelt vaak een rol in een allergisch gebeuren. De diagnostische betekenis is bij een enkele keer bepalen zeer gering, in verband met het bijnierfunctie onderzoek echter toegenomen. Hierbij dient rekening te worden gehouden met de normale fysiologische dagschommelingen. De invloed van de bijnierschors is van grote betekenis voor het aantal circulerende eosinofiele granulocyten. Bij astmatici, bij wie een bijnierfunctie op laag niveau of verminderde reactie wordt aangenomen, blijkt vaak een eosinofilie te bestaan. De in de literatuur opgegeven waarden voor het normale aantal eosinofiele granulocyten in het perifere bloed zijn wisselend. Over het algemeen kan men zeggen dat tot 400 eosinofiele granulocyten per  $\text{mm}^3$  als normaal wordt aangenomen. Enkele onderzoekers willen de bovengrens voor normaal lager stellen tot op 200/ $\text{mm}^3$ . Deze waarden zijn echter niet bruikbaar voor vergelijking, omdat dit voor het merendeel bepalingen zijn zonder dat bekend is op welk tijdstip van de dag deze werden verricht.

Over een eventueel bestaand leeftijdseffekt is niets met voldoende nauwkeurigheid bekend.

Door de Nederlandse astmacentra werd recent, nog niet elders gepubliceerd, cijfermateriaal ter beschikking gesteld, waaruit blijkt dat er een aanduiding van leeftijdseffekt en van seizoeninvloed is. Dit zal in de slotconclusie van deze studie mede worden besproken.

Dagritme en invloed van de bijnierschors op het aantal circulerende eosinofiele cellen zijn voor deze studie slechts van belang, voorzover deze bepalend zijn voor de op te stellen standaardcondities, waaronder het onderzoek moet plaatsvinden. Hieruit is gebleken dat dit 's morgens direkt bij het ontwaken dient te gebeuren, voordat door prikkeling van het diëncefalo-hypofysoadrenocorticale systeem beïnvloeding van het aantal circulerende eosinofiele granulocyten optreedt.

## Hoofdstuk 3

### HEREDITEIT EN ASTMA

#### § 1. *Inleiding*

Zonder een van de theorieën over het ontstaan van astma geweld aan te doen kan worden geconstateerd dat er vaak een relatie bestaat tussen astma in brede zin en allergie in brede zin, waarbij dan vooropgesteld wordt dat niet ieder astma van beperkt allergische aard behoeft te zijn. Anderzijds zijn er veel allergische personen die nimmer met astma reageren.

Gezien het frekwent en in sterkere mate voorkomen van astma, astma-equivalenten en allergie in bepaalde families, althans meer opvallend dan in andere, wordt door velen heredititeit zonder meer aangenomen. TROUSSEAU beschouwde b.v. reeds het astma waaraan hij leed, als geërfd van zijn ook aan astma lijdende moeder en constateerde met vreugde dat zijn zonen nog astmavrij waren op een leeftijd toen hij reeds klachten kreeg.

Als eerste systematisch onderzoek naar heredititeit vinden we veelal vermeld dat van DRINKWATER 1909, die in een drie generaties omvattende stamboom van 23 personen, 10 astmapatiënten aangaf en op grond daarvan een eenvoudig domineren volgens Mendel aannam. Vrijwel alle onderzoeken naar heredititeit bij astma vonden plaats in combinatie met die bij allergie in beperkte zin.

Volgens HANSEN kan men echter niet zeggen dat het de allergie in strikte zin is die geërfd wordt „veeleer schijnen bepaalde weefseleigenschappen aangeboren te zijn, speciaal de verhoogde permeabiliteit van de celwanden, waardoor zowel de invasie van de sensibiliserende stof alsook de reactie gemakkelijker plaatsvindt”.

JIMÉNEZ-DÍAZ komt op grond van nieuwere onderzoeken tot andere beschouwingen. De anafylaktische en immuniserende antilichamen zouden multivalent, het „reagine” echter univalent zijn. De constitutionele bijzonderheid van de allergici zou dan zijn een neiging tot het maken van univalente (incomplete) antilichamen, die het antigeen onvolledig neutraliseren. Zijns inziens zou dit een gevolg zijn van een mutatie in het gebied van het enzymenapparaat, dat de globulineproductie beïnvloedt. Hierop in te gaan voert echter ver buiten het beoogde doel van deze studie.

Een grote moeilijkheid bij het bestuderen van de uitgebreide literatuur over heredititeit bij astma is dat eigenlijk nergens een behoorlijke begrenzing van de begrippen astma en allergie is gemaakt. Vrijwel steeds wordt astma (en meestal uitsluitend de akute vorm) bekeken in verband met een meer of minder uitge-

breide vaak vaag omschreven groep allergische syndromen, afhankelijk van de onderzoeker.

## § 2. *Het stamboom-kwartierstaat-onderzoek*

Verschillende onderzoekers hebben volgens het stamboom-kwartierstaat-onderzoek getracht de wijze waar te nemen waarop de astma of allergie van de ouders op een deel van de kinderen wordt overgebracht. HANHART heeft dit gedaan bij een aantal patriciërsfamilies in Bazel en Zürich. Het in sterke mate voorkomen van allergie o.a. ver gedifferentieerd nagegaan voor diverse voedingsmiddelen, en het bijzondere milieu van de proefpersonen maakt het niet geschikt hier conclusies uit te trekken voor astma in het algemeen. Op grond van de literatuur en eigen onderzoek acht Hanhart astma genetisch verbonden met een aantal ziekten waarbij hij allergische oorzaken aanneemt. In zijn stambomen komen daardoor naast migraine ziektesymptomen voor als: herpes, pylorospasmus, gastro-intestinale kolieken, erythema, Ménière, reuma en reumatoïde artritis, jicht, gal- en nierstenen. Het is dan ook geen wonder dat in enige van zijn stambomen geen enkele persoon voorkomt die niet een van deze ziektesymptomen vertoont. Hanhart is een van de onderzoekers die vasthoudt aan heredititeit volgens regelmatig domineren. Helaas geeft hij geen enkele controleserie.

Ook het o.a. door SCHWARTZ en door NOELPP uitvoerig besproken rapport van HENRIKSEN en OEDING over de bevolking van Tristan da Cunha (1940) is in dit opzicht eenzijdig. Van de 188 bewoners van dit eiland bleken 19 personen aan astma te lijden, bij 23 anderen was dit minder duidelijk het geval. Vier personen leden aan hooikoorts; zes leden typisch en drie dubieus aan migraine en twee aan een chronisch eczeem. Praktisch alle eilandbewoners waren familie van elkaar, nakomelingen van de eerste 15 bewoners (eigenlijk 12 families, daar er tweemaal twee uit één gezin en een moeder en dochter bijwaren). Henriksen en Oeding konden nagaan dat alle allergici nabestaanden waren van twee families. (twee vrouwen, zusters en één man, die aan astma leden, terwijl een van deze vrouwen bovendien migraine had). Uit de opgestelde stambomen is te zien dat uit twee huwelijken, waarin beide partners aan astma leden resp. drie van de zeven en vier van de zeven kinderen astma kregen. In andere gezinnen waarin slechts één van de ouders aan astma leed, kreeg echter ook de helft van de kinderen astma, in één geval zelfs allemaal. Dit zou voor een sterk dominante heredititeit bij astma in deze „familie” pleiten. Vrij zeker was op dit eiland de grote meerderheid van astma van allergische aard. Helaas konden geen huidtests worden verricht, doch de anamnese was typisch i.v.m. pinguïnvaren (gebruikt als matrassvulling). Dertig van de vijfendertig onderzochte personen bleken een bloedeosinofilie (meer dan 5%) te hebben, doch dit heeft weinig waarde, want later bleek dat vrijwel

de gehele eilandbevolking geïnfecteerd was met *ascaris lumbricoides*.

### § 3. *Het tweelingonderzoek*

Het tweelingonderzoek, waarbij men vergelijkt het voorkomen van een bepaald te onderzoeken kenmerk bij eenenige tweelingen tegenover het voorkomen daarvan bij twee-eiigen werd o. a. door HANHART met betrekking tot allergie toegepast. Daar de eenenigen dezelfde genetische structuur hebben moet men een kenmerk, dat erfelijk is bepaald, vaker bij beiden der eenenige tweelingen aantreffen (concordantie) dan bij twee-eiigen (die als broers en zusters zijn), bij welke het dan vaker discordant (bij slechts één) zal worden aangetroffen. Met een tweelingonderzoek kan men het al dan niet erfelijk bepaald zijn van een kenmerk aantonen. Bij allergische ziektebeelden, waarbij verondersteld wordt dat veelal ook een exogene faktor van invloed is, is tweelingonderzoek extra belangrijk. Gedurende de kinderjaren worden de homo- en heterozygote tweelingen van dezelfde sekse gelijk opgevoed en praktisch gesproken aan dezelfde exogene invloeden en expositie aan dezelfde allergenen blootgesteld. Indien er bij de homozygote tweelingen meer concordantie in allergie aanwezig blijkt te zijn dan bij de heterozygoten van dezelfde sekse dan moet dit wel aan heredititeit worden toegeschreven. Indien geen totale concordantie aantoonbaar is moet worden aangenomen dat de geerfde eigenschap zich niet steeds manifesteert, ofwel dat er geen heredititeit bestaat. De ratio tussen het aantal eenenige tweelingen met concordantie en het totaal aantal onderzochten geeft de graad van manifestatie.

Een aantal onderzoekers HANHART, CRIEP, HEBALD, FINE-MAN, VAUGHAN onderzochten ieder een kleine reeks tweelingen, waarbij weliswaar concordantie overweegt, doch het zijn meestal enkele speciale gevallen en daardoor voor een objectieve totaalstatistiek van weinig waarde. Een uitgebreider onderzoek werd door SPAICH en OSTERAG (1937) verricht bij 71 tweelingen. Bij 21 kwam astma voor, bij 9 hooikoorts, bij 15 migraine, bij 17 urticaria en bij 9 diverse huidaandoeningen. Zij constateerden bij de eenenige tweelingen voor hooikoorts en migraine met betrekking tot allergie in strikte zin een concordantie van 100%. (Voor de betreffende speciale allergievorm zelf resp. voor 80 en 60%). Voor urticaria 91% (66,7%).

Astma bleek met betrekking tot allergie concordant in 57,1%, maar voor astma zelf slechts in 28,6%. Met betrekking tot de twee-eiige tweelingen werd voor astma een concordantie geconstateerd van slechts 7%, voor allergie even hoog als bij de eenenigen nl. 57,1%. Hieruit trekken schrijvers de conclusie dat voor astma voor het manifest worden exogene (sensibiliserende) invloeden een belangrijker rol spelen dan bij de andere genoemde allergische ziektebeelden. Bij 3 van de 7 eenenige tweelingen, waarvan minstens 1 aan astma leed, bleek de ander geheel vrij

van allergische syndromen, 5 waren vrij van astma; van de 14 twee-eiige tweelingen was 6 maal 1 van de 2 geheel allergie-vrij en 13 maal de ander vrij van astma. Bij 61,4% van de tweelingen kwam ook astma in de familie voor. De veronderstelling werd gemaakt dat vele dragers van astmagenen niet gesensibiliseerd worden, dit in tegenstelling tot bij de andere beschreven allergische ziektebeelden.

BOWEN (1953) geeft een overzicht van 59 gevallen van eeneiige tweelingen waarbij allergie bij 1 of beiden voorkomt. Bij 52 bestond er slechts bij 1 van de 2 zodanige klachten dat medische hulp werd ingeroepen. In slechts 7 gevallen was er een bilaterale allergie met hetzelfde reactiepatroon. Deze studie is in tegenpraak met de aanname dat allergische manifestaties het gevolg zouden zijn van placentaire overdracht, aangezien in dat geval alle 59 tweelingen bilateraal allergie zouden moeten vertonen.

#### § 4. *Populatie genetica*

Een derde methode om iets meer over erfelijkheid te weten te komen is de populatie genetica, die zich richt op de erfelijkheidsaspecten van de gehele bevolking of groepen daarvan.

Door uit te gaan van een groep astma-, eventueel allergiepatienten is met de familie hiervan een belaste groep samen te stellen. Door deze te vergelijken met een controlegroep, familie van astmavrije personen, zoals o.a. in de uitvoerige studie van SCHWARTZ is gebeurd kunnen soms vergaande conclusies worden getrokken.

Reeds eerder werd o.a. door SPAIN en COOKE (1924), BRAY (1931) en RATNER (1951) een dergelijk onderzoek ingesteld. Schwartz geeft echter een gestandaardiseerde onderzoek- en vraagmethodiek, en een statistische bewerking van zijn uitkomsten.

SPAIN en COOKE gaan door op het werk van Cooke en vander Veer (1916), doch nu beter opgezet. Bij 462 astma- en hooikoortspatienten vonden zij bij 58,4% allergie in de familie (atopic diseases) en bij de controlegroep in 7%. Bij 32 bleek een bilaterale belasting te bestaan. Bij 80 kinderen uit deze huwelijken reageerden 50 met een klinisch manifeste atopie (met gemiddeld het begin op 16,8 jaar). Indien alle kinderen waren blijven leven tot 17 jaar zou 71,6% een atopic disease hebben gekregen. Op dezelfde manier berekend zouden uit 211 gezinnen met eenzijdige belasting 56,1% van de kinderen atopie hebben gemanifesteerd. Zij concludeerden op grond hiervan tot een eenvoudig domineren volgens Mendel, waar bij dubbel- en enkelzijdige belasting 75% resp. 50% van de kinderen deze manifestatie zou moeten geven. Het bezwaar is dat hooikoorts en astma niet afzonderlijk werden nagegaan en dat de allergie beperkt bleef tot atopic diseases, terwijl de controlegroep wel erg klein was.

BRAY (1931) ging het voorkomen van astma, hooikoorts, eczeem, urticaria en migraine na in de families van 200 astmakin-

deren, in totaal 4152 personen. Bij 68,5% kwam één of meer van de ziekten ook verder in de familie voor, bij 17% zowel aan vaders- als moederskant. Van de totale groep bleek bij 14,3% van de personen allergie bekend te zijn, bij 81% niet, terwijl 4,7% werd beschouwd als overbrengers die „de neiging tot . . .” overbrachten op hun kinderen zonder zelf ooit iets van allergie te hebben vertoond.

Volgens Bray (in tegenstelling tot b. v. Hanhart) doet een- of dubbelzijdige belasting er niets toe, wat betreft het optreden van het ziekteverschijnsel voor het 10de jaar. Hij stelde vast dat de allergische manifestatie tweemaal zo vaak van de kant van de moeder als van de vader geërfd wordt. Hij is van mening dat niet een bepaalde allergische manifestatie, doch meer de neiging er toe in het algemeen wordt geërfd, welke manifestatie verschijnt hangt af van verschillende extra-hereditaire factoren, zoals expositie, infectie, endokrien evenwicht enz. Hij acht sensibilisatie in utero reeds mogelijk. Bray gaat uit van kinderen en geeft helaas geen controlemateriaal. Ook motiveert hij niet waarom hij in sommige gevallen eczeem en urticaria uitsluit en in andere gevallen accepteert.

RATNER publiceerde in 1937 een rapport over het voorkomen van allergie in de familie van 250 allergische en 315 normale kinderen. In beide groepen vond hij bij ongeveer 50% allergie in de familie-anamnese. Van alle onderzochte personen bleek in deze groepen 7 - 10% op een of andere manier allergisch te reageren. In 1941 gaf hij een aanvulling hier op. Het voorkomen van allergie aan vaders- of moederskant, aan beide kanten of bij geen van beiden bleek geen significant verschil in leeftijd voor het eerste begin van de manifestatie te geven. Mede op grond hiervan wijst hij heredititeit als directe oorzaak af.

SCHWARTZ gaat uit van 191 astmatici, 74 manifeste allergici (kennelijk in beperkte zin bedoeld), de anderen noemt hij „non allergic asthmatics”, doch deze zijn dit m.i. wel degelijk, zij het in brede zin, gezien het door hem vermelde reageren op „niet specifieke factoren”, zoals mist, rook, gassen, stof, lichamelijke inspanning, kouvatten en koorts. De onderverdeling correspondeert niet geheel met die van RACKEMANN in extrinsic en intrinsic astma. Als controle nam hij de familie van 200 niet astmatische personen en daarnaast nog die van 50 bakkers, lijdende aan astma. Hierdoor kreeg hij totaalgroepen van 1634 belaste, 1790 controle en 391 beroepsbelaste groepen. Zijn conclusie is dat astma in de belaste groep, zowel in de allergische als de z.i. niet allergische groep, in dezelfde mate een positieve familie-anamnese heeft. In de non allergic groep zelfs iets meer. De invloed van de expositie blijkt volgens Schwartz uit het bakkersastma. Bij 20 bakkers met astma, rhinitis vasomotorica of hooikoorts in de familie, duurde het gemiddeld 16,4 jaar, voordat de astma manifest werd, voor rhinitis vasomotorica gemiddeld 11,7 jaar. Voor de 30 bakkers zonder positieve familie-anamnese was de gemiddelde expositietijd voor astma 12,9, voor rhinitis vasomotorica 10,5 jaar. Bij dit familie-onderzoek blijken verschillende

van de door Schwartz voor allergische ziektebeelden gehouden verschijnselen in alle drie de groepen in gelijke mate voor te komen. Astma komt in de drie groepen in dezelfde mate voor en is z.i. genetisch een eenheid.

Samenvattend zijn zijn conclusies:

1. Astma is een hereditaire ziekte, al of niet van beperkt allergische oorsprong.
2. Genetisch bestaat er een relatie met rhinitis vasomotorica en dauwworm en waarschijnlijk met hooikoorts (dit kwam opmerkelijk weinig voor in zijn proefreeksen).
3. Naar alle waarschijnlijkheid is de heredititeit dominerend volgens Mendel met een tot 40% verminderende manifestatiebereidheid.
4. De expositie aan allergenen speelt blijkbaar een ondergeschikte rol in het ontstaan van het astma, beïnvloedt echter wel de klinische manifestatie er van.
5. In tegenstelling tot wat algemeen wordt aangenomen blijkt dat er geen genetische relatie bestaat tussen astma (rhinitis vasomotorica enz.) en de ziekten: eczeem, migraine, urticaria, Quinckes oedeem, epilepsie, ichthyosis, gastro-intestinale allergie en psoriasis.

## § 5. *Samenvatting*

De verschillende meningen van de diverse onderzoekers kunnen op grond van eigen literatuurstudie en gerefereerd aan NOELPP en HANSEN als volgt worden samengevat:

De oudere onderzoekers DRINKWATER (1909), COOKE en vander VEER (1916), SPAIN en COOKE (1924) concluderen tot een dominante erfelijkheid, welke ook door BALYEAT (1930), BRAY (1931), HANHART (1934), SPAICH en OSTERTAG (1937) wordt erkend. Door de meesten wordt de hereditaire faktor gezien in de „allergische diathese”. Onderzoek van tweelingmateriaal van HANHART, FINEMAN, SPAICH en OSTERTAG geeft in overgrote meerderheid een concordantie voor allergie in strikte zin, bij Hanhart zelfs tot 100%, doch lang niet altijd met sensibilisatie voor dezelfde stof en op dezelfde manier. Voor astma in beperkte zin blijkt er vaak een opvallende discordantie te bestaan. De getallenreeksen zijn echter over het algemeen klein. VAUGHAN, WIENER en OSTERTAG komen tot de conclusie dat er wel een erfelijk moment is, doch vinden afwijkingen van de regel van Mendel.

SCHWARTZ komt op grond van uitgebreid nauwkeurig onderzoek bij grotere groepen astmatici, controlepersonen en expositie-astmapatienten met hun familieleden tot de conclusie dat astma een hereditair ziektebeeld is met dominante eigenschappen, met een manifestatiegraad van ongeveer 40%.

Schwartz interpreteert het astma genetisch als een eenheid, omdat allergisch, z.i. niet allergisch, en expositie-astma (ver-  
tegenwoordigd door de groep bakkers) naar zijn bevindingen erf-



statistisch gelijk verlopen. Ook RACKEMANN vindt bij allergisch (bedoeld wordt waarschijnlijk alleen het immediate type) en niet allergisch astma geen onderscheid in hereditaire verhoudingen.

SCHWARTZ onderschrijft het atopiebegrip van COCA en neemt voor astma en rhinitis vasomotorica een genetische lokalisatiefactor aan, d. w. z. een speciale orgaandispositie.

In 1920 oefende HEISSEN reeds kritiek op de geaccepteerde erfelijkheid bij astma, op grond van een familie-onderzoek bij 177 astmapatienten. Ook BUCHANAN (1923) constateerde bij de door hem onderzochte astmafamilies geen aanknopingspunten voor heredititeit.

RATNER en SILBERMAN komen op grond van hun onderzoek, uitgaande van 250 kinderen, lijdende aan astma, hooikoorts, eczeem of urticaria, met in totaal 6244 familieleden (ouders, grootouders, ooms en tantes, broers en zusters) en een controlegroep van 3000 niet uitgezochte personen (artsen, verpleegsters, studenten enz.) tot de conclusie dat in de willekeurige controlegroep evenveel allergisch reagerende personen voorkomen als in die, bestaande uit de zogenaamde belaste families. Uit dit onderzoek blijkt dat bij jongens meer astma voorkomt dan bij meisjes, welke verhouding in de puberteit juist andersom wordt. Dit verschijnsel was in 1931 reeds door BRAY opgemerkt en wordt bevestigd door SCHWARTZ, HANHART, DOELEMEN enz.

Op grond van de morbiditeit van astma in normale en allergisch belaste groepen komen RATNER en SILBERMAN in 1953 tot de conclusie dat geen bewijs voor heredititeit is geleverd.

Bij kritische beschouwing van het werk van SCHWARTZ merkt RATNER op dat de geërfde eigenschap bij astma dan zou zijn een organische gepreformeerde bereidheid van de bovenste luchtwegen om op een hoeveelheid van prikkels met een spastisch catarrale reactie te antwoorden, waarbij een antigeen-antilichaamreactie slechts een van de vele mogelijke prikkelvormen zou zijn.

In verband met een tussen eosinofilie en allergie in strikte zin bestaande relatie en ook het vaak moeten aannemen van een relatie tussen astma en allergie, en dan niet alleen van het immediate type, overwogen wij door een onderzoek naar eosinofilie bij astma te trachten meer inzicht te krijgen in het astmavraagstuk. Zouden namelijk alle astmatici meer eosinofiele granulocyten in circulatie hebben dan normalen dan hangt de eosinofilie meer samen met astma of met allergie in brede zin dan alleen met het immediate type daarvan. Indien de huisgenoten, die geheel astmavrij zijn, ook meer eosinofiele granulocyten zouden blijken te bezitten dan normalen dan zou dit een aanwijzing kunnen zijn voor een bepaalde erfgang bij astma, in ieder geval voor een familiair voorkomen van de eosinofilie. Aangezien een congenitale aandoening hier niet verantwoordelijk voor gesteld kan worden moet dit aan milieu, constitutie of heredititeit worden toegeschreven. Vooralsnog maakt het de indruk dat constitutie onder hereditaire en exogene invloeden een grote rol speelt.

## Hoofdstuk 4

### OPZET EN UITVOERING VAN HET ONDERZOEK

#### § 1. *Inleiding*

Nagegaan werd het absolute aantal eosinofiele cellen per  $\text{mm}^3$  perifeer bloed bij astmatici en normalen. De astmatici werden in gezinsverband genomen en vormden daarmee de belaste groep. Om hieruit conclusies te kunnen trekken was het noodzakelijk de bepalingen steeds op dezelfde manier te verrichten, hetgeen o. a. inhield dat het bloed steeds onder dezelfde omstandigheden moest worden afgenomen. Hiervoor waren de eisen: nuchter, direkt bij het ontwaken, voordat enige inspanning werd verricht. Het bloed moest derhalve bij de mensen aan huis worden afgenomen.

Voor de reproduceerbaarheid van het onderzoek is het noodzakelijk een duidelijke omschrijving te geven van de belaste groep, waarin de astmatici voorkomen (per gezin onderverdeeld in probandus, andere lijders en de rest, zelf geen patient), alsmede van de controlegroep, waarin geen klinisch manifest astma bekend mag zijn. Verder worden de andere, bij dit onderzoek gestelde, eisen gemotiveerd.

#### § 2. *Selectie van de groepen*

A. *Belaste groep*: Deze groep bestaat uit de leden van een 50-tal gezinnen waarin klinisch manifest astma voorkomt. Onder verwijzing naar de begripsomschrijving van astma wordt nog eens gesteld dat hier astma in ruimere zin wordt bedoeld.

In ieder gezin onderscheiden wij:

1. *de probandus*, dit is de patient die het laatste jaar nog aan astma heeft geleden. De termijn van 1 jaar is zeker een willekeurige periode, doch er moet ergens een grens worden getrokken. Bovendien is deze van minder belang, omdat van geen der patienten in een periode van uitgesproken klachten bloed voor onderzoek zal worden afgenomen. Wij krijgen dus de eosinofilie van het bloed in het, althans subjectief, astma-vrije interval.

Voor de statistische bewerking van de gegevens zal, tenzij uitdrukkelijk anders wordt vermeld, steeds de oudste patient per gezin in de nog te bespreken onderverdeling in leeftijds-klassen als probandus worden genomen. Bij statistische bewerking zoals hier zal gebeuren dienen de te vergelijken grootheden op geheel onafhankelijke waarnemingen te berusten. Door meer leden van één gezin in een leeftijdsklasse, of als het over

alle patienten gaat, meer dan 1 patient uit één gezin te nemen zouden de daarop betrekking hebbende getallen geen geheel onafhankelijke waarden zijn (tenzij er geen hereditieit, gelijke expositie-invloeden enz. zou blijken te bestaan). Bij de berekening van het rekenkundig gemiddelde per klasse zijn alle patienten betrokken.

2. *Andere lijders.* Dit zijn in de eerste plaats de personen die langer dan 1 jaar geleden aan astma hebben geleden, eventueel te noemen: ex-patienten. Bovendien personen die lijden of hebben geleden aan hooikoorts en dauwworm (constitutioneel eczeem op zeer jeugdige leeftijd met de karakteristieke verschijnselen achter de oren, aan de buigzijde van de elleboog en/of knieholte). In § 4 onder verwickelingen, b, allergische verschijnselen (1 en 2) wordt hier nader op ingegaan. Onder zekere voorwaarden hebben wij hen, nl. indien deze verschijnselen het laatste jaar aanwezig waren, als proefpersoon in hun leeftijdsklasse genomen.
3. *Rest, zelf geen patient.* Dit zijn de overige gezinsleden, bij wie geen astma, hooikoorts of dauwworm heeft bestaan. Het is natuurlijk mogelijk dat in deze groep nog latente astmatici voorkomen, doch in ieder geval heeft zich dit tot op de dag van het onderzoek niet klinisch manifest geopenbaard.

*B. Controlegroep:* Tot deze groep worden gerekend de leden van eveneens een 50-tal gezinnen, waarin geen astma voorkomt, althans geen klinisch manifest astmasyndroom bekend is. Zowel het sociale milieu, voedselgebruik als huisvesting kunnen van invloed zijn en daardoor deze personen een afwijkend aantal eosinofiele granulocyten bezorgen. Dit zou zowel bij latent allergische personen als bij latente astmatici van invloed kunnen zijn. Gezien een aantal andere mogelijkheden van allergisch reageren zullen er, niettegenstaande de nog te noemen voorzorgsmaatregelen en eisen, in de controlegroep geen uitgesproken astmatici, doch zeker wel meer latente allergici aanwezig zijn dan bekend is.

Dit is niet van belang als het er maar niet meer zijn dan gemiddeld in de doorsnee-bevolking het geval is. De controlepersonen moeten aan dezelfde expositie van huisstof, sporen en pollen blootstaan als de personen uit de eerste groep. Oorspronkelijk was het de bedoeling dat de controlegroep allergievrij zou zijn, doch dit bleek bij nader inzien niet beslist noodzakelijk.

Deze groep gezinnen zal zoveel mogelijk dezelfde samenstelling moeten hebben als de belaste groep, wat betreft kindertal, sociaal milieu, huisvesting etc. De belaste groep kon gemakkelijk worden samengesteld door aanschrijven van eigen patientenmateriaal. Het in voor leken begrijpelijke taal gestelde verzoek om medewerking is achter de literatuurlijst, bij de tabellen afgedrukt. De controlegezinnen werden verkregen met hulp van enkele huisartsen, die verklaarden bij de leden van de betrokken gezinnen nooit astmasymptomen te hebben waargenomen. Hierbij viel overigens later op, dat bij invulling van de daarna gezonden vragenformulieren bleek, dat een vrij groot aantal gezinnen toch

niet in de controlegroep kon worden geaccepteerd. Hieruit blijkt dat astma blijkbaar nog meer voorkomt dan bij de betrokken huisarts bekend is.

Om beide groepen, belast en controle, ongeveer dezelfde samenstelling te geven werd tenslotte via de medische administratie van een der ziekenhuizen een aantal gezinnen aangeschreven, waarvan personen waren opgenomen geweest voor een ziekte, welke niets met astma te maken heeft en waarbij ook uit de familie-anamnese hiervan niets was gebleken. Uit deze, uiteraard minder zuivere, groep werd het ontbrekende aantal controlegezinnen geschift, dat aan de gestelde eisen voldeed.

### § 3. *Vergelijkbaarheid van de groepen*

De te onderzoeken groepen A. belaste (patienten en huisgenoten) en B. controle moeten vergelijkbaar zijn in samenstelling, omdat denkbaar is dat hierdoor anders verschillen zouden ontstaan b.v. t.g.v. meer jonge kinderen, door veel meer meisjes in de ene groep dan in de andere, indien er een door sekse of leeftijd veroorzaakt verschil zou blijken te bestaan. Bespreking van enkele factoren die van invloed kunnen zijn:

a. *leeftijd*. De eis betreffende het ongeveer gelijke kindertal werd aanvankelijk gesteld om in beide groepen bij evenveel gezinnen ongeveer hetzelfde aantal personen te betrekken. Aangenomen wordt dat bij jonge kinderen het aantal eosinofiele granulocyten groter is dan bij volwassenen. NAIDEN en ROSS constateerden dat bij het stijgen der jaren de variatiebreedte afneemt, doch de gegeven getallen zijn zo laag nl. nuchter 90-140 cellen per  $\text{mm}^3$  bij 1-2 jr. en nuchter 90-100 cellen per  $\text{mm}^3$  bij 8-12 jr., dat hieraan geen waarde wordt toegekend.

Anderen o.a. HAIN, geven een variatie van 109-359 voor 18 normale kinderen. TIMAR e.a. geven als gemiddelde 101 cellen bij 20 kinderen. Deze getallen wijzen beslist niet op sterkere eosinofilie bij kinderen dan bij volwassenen.

De invloed van de leeftijd op het aantal eosinofiele granulocyten werd volgens RUD het eerste besproken door CANON. Deze vond bij kinderen waarden van 1-14.7% en constateerde dat deze niet zonder meer met die bij volwassenen kunnen worden vergeleken. Bij oude mensen vond hij met 2% geen verschil t. o. v. middelbare leeftijd. Volgens CARSTANJEN, JOLLY en ZAPPERT zou hogere leeftijd ook geen invloed hebben. Zappert is van mening dat hoge waarden regel zijn bij kinderen. Hij stelt de grens bij 13-14 jaar, waarna het aantal gaat afnemen. Soms zou dit ook op 9-10 jarige leeftijd reeds gebeuren. Carstanjen vond de individuele variaties zo groot dat geen vaste regels kunnen worden opgesteld. In LUST-PFAUNDLER's handboek van 1940 wordt opgegeven: babies 3-7%, schoolgaande kinderen 2-5%.

SECHER geeft:

pasgeboren kinderen	2%
beneden 1 jaar	2-5%
van 2-5 jaar	3-7%

schoolkinderen	2-5%
15 jaar	3%
volwassenen	2-4%

Daar dit bovendien getallen zijn uitgedrukt in procenten is wel duidelijk dat hieruit eigenlijk niets met zekerheid over de absolute getallen te zeggen is. Bij ons onderzoek bleek echter reeds spoedig dat er bij het toenemen van de leeftijd een zodanige daling in eosinofilie optrad, dat het voor betere vergelijkbaarheid der groepen nodig werd geacht deze elk te splitsen in leeftijds-klassen van 5 jaar.

Nog verder splitsen leek niet gewenst, omdat dan het aantal personen per groep te klein zou worden of het aantal bij het onderzoek betrokken gezinnen zou moeten worden uitgebreid.

Om de vergelijkbaarheid der groepen in hun geheel zo goed mogelijk te houden werd ook getracht in iedere 5 jaarklasse ongeveer evenveel personen te krijgen. Daar het onderzoek in 2 perioden, met 10 dagen tussenruimte, verliep bleek het mogelijk in de 2de periode de in de eerste periode ontstane verschillen in aantal van enkele jaargroepen voor een deel te nivelleren.

b. *sekse*. Daar het denkbaar is dat er bij sekseverschil ook een verschil in mate van eosinofilie zou bestaan werd getracht in beide groepen in de verschillende jaarklassen ongeveer evenveel van beide seksen te krijgen.

Volgens RUD e.a. bestaat er geen verschil door sekse, volgens anderen o.a. GALAMBOS is dit echter wel het geval. Het leek ons gewenst en mogelijk dit nader te verifiëren, temeer daar dit nu in verschillende leeftijdsgroepen mogelijk zou zijn. Het zou nl. interessant zijn indien zou blijken dat, daar er bij kinderen meer astma bij jongens dan bij meisjes voorkomt, terwijl dit in de puberteit juist andersom gaat worden, dit ook in de eosinofilie tot uiting zou komen.

c. *jaargetijden*. Seizoeninvloed op de eosinofilie is b.v. bij hooikoorts bekend. Volgens VOORHORST en in de literatuur bij HANSEL en HAL DOWNEY is er in het pollenseizoen een duidelijke eosinofilie in tegenstelling tot in de rest van het jaar, waarin de patient vrij van klachten is. Of deze daling doorgaat tot normale waarden is niet met zekerheid bekend. Ik vond hierover geen absolute cijfers. SCHOOK constateerde in het astmacentrum Heideheuvel geen direkte invloed van het pollenseizoen, doch wel van het sporeenseizoen op de frekwentie en heftigheid van astma bij kinderen. Merkwaardig is dat de astmatische reactie van de kinderen (waarvoor geen andere verklaring kon worden gevonden), reeds enige jaren geconstateerd, steeds enige weken later komt dan de verandering in het aeroplankton. De expositieduur blijkt hier duidelijk van invloed te zijn. Uit recente, nog niet elders gepubliceerde cijfers van Schook blijkt dat er wel een seizoeninvloed op de bloedeosinofilie bij de astmatici kan worden aangenomen. Of deze er ook is bij normalen is mij niet bekend.

Om een eventuele jaargetijdeninvloed te voorkomen werd ons onderzoek verricht in twee korte perioden met slechts 10 dagen tussenruimte. Omdat het toch wel interessant was na te gaan of er

in deze perioden (oktober-november) verschil zou zijn, in verband met mogelijk verschil in sporenconcentratie, werd nog nagegaan of er verschil in de mate van eosinofilie bestond in deze twee, overigens wel dicht bij elkaar liggende, perioden. Om klimatologische invloeden te beperken werden, zoveel mogelijk, evenveel personen uit de controle als uit de belaste groep per dag onderzocht.

d. *plaats van inwoning*. Daar astma, zeker voor zover gevolg van atopische allergie, evenals andere manifestaties van deze vorm van allergie, reageert met eosinofilie bij voldoende allergie-expositie is het wel duidelijk dat b.v. niet een deel van de patienten in moerasrijke omgeving en de controlepersonen alleen op zandgrond mogen wonen.

Alle gezinnen wonen bij dit onderzoek in dezelfde stad met de naaste omgeving. Zelfs uit de verschillende wijken werden zoveel mogelijk evenveel gezinnen voor de beide groepen gekozen om geen storende invloed in de vergelijkbaarheid te krijgen door b. v. invloed van luchtallergenen en van aspecifieke prikkeling der slijmvliezen door stof, irriterende dampen, rook enz.

e. *sociale omstandigheden*. In verband met eventuele invloed van levensgewoonten, voedselgebruik en mate van aanwezigheid van huisstof, sporen enz. werden de belaste en controlegezinnen zo goed mogelijk gelijk verdeeld uit de verschillende bevolkingsgroepen gekozen.

#### § 4. *Verwikkelingen*

a. *Infecties*. Er mag op de dag van het onderzoek geen infectie in het algemeen en zeker niet in de luchtwegen in het gezin aanwezig zijn, daar dit het absolute aantal circulerende eosinofiele cellen zou drukken (ISRAELS, SCHOOK). Op het verzonden vragenformulier werd daarom met nadruk gevraagd de aanwezigheid te melden van infectieziekten, akute verkoudheden, maag-darmstoornissen en otitis media, opdat dan tijdig een ander gezin voor de afgesproken onderzoekdag kon worden ingeschakeld. Werd zo enerzijds getracht de absolute waarde geen invloed te doen ondergaan door wat voor stress dan ook, anderzijds mocht ook geen te hoge waarde door b.v. worminfestaties worden veroorzaakt. Speciaal tijdens migratie van de larven door lever en longen zou hierdoor een weefsel en bloedeosinofilie ontstaan (ESSELIER, VAUGHN, VOGEL). In Nederland zijn praktisch alleen ascaris en oxyures van belang. TROELSTRA geeft getallen voor ascaris, voor oxyures is mij geen correlatie met eosinofilie bekend. Doch er is geen reden aan te nemen dat de worminfestatie in de beide groepen zou verschillen.

b. *Allergische verschijnselen*. Het is uitermate moeilijk, gezien de relatie die er tussen astma en allergie bestaat, te omschrijven wanneer andere allergische verschijnselen dan die welke direkt met de astma als zodanig samenhangen een storende

invloed zouden hebben op dit onderzoek naar eosinofilie bij astmatici en normalen.

1. *Hooikoorts*. Dit is een typisch voorbeeld van de immediate type allergy, van de atopie. Daar astma een uiting van atopie kan zijn wekt het geen verwondering dat de combinatie hooikoorts en astma in dezelfde gezinnen vaak voorkomt. Bij astmapatienten komen wij dan ook regelmatig hooikoorts in de anamnese tegen. Volgens HANHART zou bij 10% van de hooikoortspatienten zich later een pollenastma ontwikkelen. HANSEN concludeert dat pollenallergie aanvankelijk vaak een monovalente vorm van astma geeft, doch mede verantwoordelijk is voor de latere polyvalente vorm, waarbij dan ook tal van andere, ook niet immediate type allergische oorzaken, die aanvankelijk geen reactie gaven, van invloed worden. Gezien de nauwe relatie tussen hooikoorts en astma (SCHWARTZ) hebben wij, indien in een gezin bovendien een echte astmapatient aanwezig is of was, de hooikoortspatient, mits hij het laatste jaar nog klachten had, als probandus genomen in de leeftijdsklasse waarin hij voorkomt, tenzij er in dezelfde leeftijdsklasse reeds een astmapatient is in dat gezin. Een gezin met een hooikoortspatient komt niet in de controlegroep, omdat de kans o.i. te groot is dat hierin dan toch latente astmatici voorkomen.

2. *Constitutioneel eczeem*. Voor dauwworm, constitutioneel eczeem op jeugdige leeftijd, geldt hetzelfde als voor hooikoorts (SCHWARTZ). Dat wij dit niet zonder meer ook voor volwassenen hebben gesteld heeft twee redenen. Ten eerste wordt anamnese zonder specialistische controle voor ons onvoldoende betrouwbaar en ten tweede is er op oudere leeftijd al een redelijke kans geweest reeds allergisch astmatisch te reageren, in welk geval de persoon en het gezin zonder meer in de belaste groep komen.

Een der belangrijkste complicaties van dauwworm is het in de kleuterjaren reeds ontstaan van astma. Verband met allergie, bijnieraktiviteit, infectie in de bovenste luchtwegen en psyche wordt algemeen aangenomen (YKELENSTAM).

Om tot probandus in een jaarklasse gerekend te worden moet in hetzelfde gezin een andere persoon met astmatisch reageren of gereageerd hebben aanwezig zijn. Dit was uiteraard bij de belaste groep altijd het geval. Blijkt dit niet het geval te zijn en is ook in het ouderlijk gezin van de vader en moeder geen astma bekend, dan kan het gezin echter wel in de controlegroepgeplaatst worden, zulks mede vanwege het moeilijk controleerbaar zijn van de verstrekte anamnethische gegevens.

Het gaat nl. niet op alle gevallen van dubieuze allergie, in dit geval dan vanwege mogelijk onbetrouwbare diagnose, uit de controlegroep te weren. Hier kom ik later nog op terug.

3. *Rhinitis vasomotoria*. Recidiverende neus- en neusbijholteontsteking en poliepen hebben zeer vaak, zo niet steeds, iets met allergie te maken. Zeer vaak komt de combinatie met astma voor. (FRANSSEN 1956 constateerde bij 43% van 180 patienten ouder dan 12 jaar met typisch allergische neusklachten gegrond op secreet-eosinofilie en slijmvliesaspect, astma in de anam-

nese, terwijl hij bij 84% van 181 astmapatienten een allergische rhinitis constateerde). SCHWARTZ en TURIAT hebben ook op het frekwent samengangewezen. De eerste neemt een genetisch verband aan.

Op dezelfde manier als bij hooikoorts behoren deze personen in de belaste groep geplaatst te worden. Daar door de vraagstelling naar recidiverende neuskeelaandoening, aldus gesteld omdat het formulier als regel door de proefpersonen zelf moest worden ingevuld, naar later bleek, deze groep niet tot een bruikbaar betrouwbaar geheel was geworden, werd hiervan afgezien. Een gezin waarin wel deze aandoening, doch geen klinisch manifest astmasyndroom bekend was werd derhalve wel geplaatst in de controlegroep.

Het is bekend dat de bij allergische rhinitis als regel aange troffen hoge neussecreet-eosinofilie overigens niet altijd met bloedeosinofilie parallel verloopt (MELCHIOR 1953).

Hier wordt dus bewust aanvaard het eventueel omhooghalen van het gemiddelde aantal eosinofiele granulocyten in de controlegroep, welke, zoals reeds eerder gezegd, niet beslist geheel allergievrij behoeft te zijn. Het volgens FRANSSEN bestaande kwantitatieve verschil in bloedeosinofilie tussen lijders aan neusallergie en astma te verklaren door verschil in grootte van het shockorgaan, lijkt mij niet aanvaardbaar.

4. Met *urticaria* is het moeilijker gesteld. Eendirekte relatie met astma is niet bekend (ook al werd en wordt nog sporadisch van astma als van *enurticaria* van de bronchiaalmucosa gesproken). Allergie in de meest brede zin wordt wel als voornaamste oorzaak aangenomen. Voornamelijk intestinale allergenen, voedsel, geneesmiddelen enz., doch ook exogene allergenen bv. door insectenbeten; ook endogene allergenen afkomstig van chronische of akute infectie zouden de oorzaak kunnen zijn. Daarnaast komen *urticaria* voor bij interne ziekten, waarbij deze soms ook door allergie, door auto antilichaamvorming kunnen worden verklaard, doch er zijn ook fysische oorzaken, warmte, koude, druk en licht. Mogelijk kunnen ook de soms door transpireren, sterke inspanning, ernstige vermoeidheid optredende *urticaria* hiertoe worden gerekend (HANSEN).

Het blijft echter de vraag of alle *urticaria* een gevolg van allergie zijn, maar ook dan is er nog geen duidelijk verband met astma. SCHWARTZ vindt genetisch ook geen verband. Aangezien het bij dit onderzoek de bedoeling is de eosinofilie bij astma na te gaan en het niet gaat om die bij allergie in de meest brede zin, werd besloten iemand met *urticaria* niet als probandus te nemen, ook niet al zou er in hetzelfde gezin wel een astmatisch reagerende persoon zijn. In tegenstelling met hooikoorts kunnen deze gezinnen bij ontbreken van klinisch manifest astma zonder meer in de controlegroep worden opgenomen. Indien zou blijken dat, niettegenstaande een eventueel op het gemiddelde een verhogende invloed uitoefenen door aanwezigheid van aan *urticaria* lijdende personen in de controlegroep, er toch nog een evident verschil is



tussen de belaste groep minus de patienten en de controlegroep dan zal dit de bewijskracht van de conclusies slechts vergroten.

c. *Prikkels (inspanning, emotie, voedsel)*. Er kunnen verwikkelingen optreden door prikkels die de eosinofilie beïnvloeden. Deze dienen, voor zover mogelijk, te worden uitgeschakeld en anders in gelijke mate bij alle groepen aanwezig te zijn.

Inspanning geeft, afhankelijk van de mate van „stress”, die daardoor ontstaat, en afhankelijk van de conditie van de proefpersoon een daling van de bloedeosinofilie (RÜMKE 1953). Emotionele stress kan eveneens een daling geven. RENOLD constateerde dit zowel bij de raceroeiers als bij emotioneel meelevende toeschouwers. Z.i. wijst dit laatste op verhoogde activiteit van de bijnierschors onder invloed van de cortex cerebri. Een verklaring is dat de stress van de inspanning grotere eisen stelt aan het hypofyse-bijniersysteem. Gebruikelijk is dat 's nachts een periode van geringere activiteit bestaat, gepaard gaande met daling van de hoeveelheid afgescheiden corticosteroiden. Dit heeft tot gevolg dat er 's nachts minder eosinofiele granulocyten aan de circulatie worden onttrokken dan overdag. Dit is in overeenstemming met het bestaande dagritme van het aantal circulerende eosinofiele granulocyten.

Het is bekend dat de activiteit die een prikkel bij een orgaan oproept soms groter is dan voor een adequate reactie nodig is. Wanneer nu van het grote aantal nieuwe eosinofiele granulocyten, gevolg van de inspanning tevoren, 's nachts t.g.v. verminderde corticosteroidenafscheiding geringe afbraak plaatsvindt, kan er de volgende ochtend nog een stijging van het aantal zijn tot boven het voor die persoon gebruikelijke niveau. Misschien is op deze wijze het aantal eosinofiele granulocyten dat wij onder basale omstandigheden vinden steeds afhankelijk van de eisen van de vorige dag aan de bijnierschors gesteld. Deze prikkels zijn te vermijden en bij deze studie, gezien de voorzorgsmaatregelen, zo goed mogelijk uitgesloten. Voedsel kan afhankelijk van de proefpersoon een invloed uitoefenen. Bij allergici kan bepaald voedsel, vooral bij kinderen waar voedselallergie door grotere permeabiliteit van de darmmucosa gemakkelijker op kan treden, invloed uitoefenen. In vele gevallen is hier niets van bekend. Indien het echter wel bekend is dient dat bepaalde voedsel de dag voor het onderzoek niet te worden genuttigd. Dit geldt uiteraard voor de deelnemers in beide groepen. Of voedselopname als zodanig bij een ieder het eosinofielen gehalte van het bloed beïnvloedt wordt nog omstreden. Langere tijd blijven vasten geeft op den duur een verder dalen van het aantal eosinofiele granulocyten (STORM VAN LEEUWEN, VAN NIEKERK). Volgens RUD, HALBERG, FLINK en VISSCHER zou er als regel 's middags na de lunch opnieuw een kleine daling komen. Anderen o.a. HILKA TÄHKA en EILA KASSILA (1954) zien deze kleine knik echter niet in de dagcurve.

Als gevolg van het door de JONGE e.a. noodzakelijk achten van extra strenge condities inzake nachtrust, niet wassen, geen bed opmaken, nuchter blijven enz. om het door THORN beschreven normale adrenaline-effekt te krijgen lieten wij onze proef-

personen volledig rust houden en nuchter blijven en verboden ook zware inspanning op de voorafgaande dag. Een eventueel daglicht-effekt werd vermeden door direkt bij het ontwaken bloed af te nemen.

Om meer zekerheid te krijgen omtrent de invloed van opstaan en ontbijten werd nog een aanvullend onderzoek verricht. In een aanhangsel bij de bespreking van de rekenkundige en statistische bewerking van de uitkomsten wordt hier nader op ingegaan (gevangenisonderzoek).

d. *Graviditeit en menses*. Over de invloed van de menses op bloedeosinofilie lopen de meningen uiteen. Het rekening houden met de ovariële cyclus bleek voor dit onderzoek niet veel zin te hebben. Om daar conclusies uit te kunnen trekken zou een veel grotere groep personen bij het onderzoek betrokken moeten worden. Volgens HOLLEN, MELICHER en REITER, geciteerd door RUD, zou er tijdens de menstruatie een toename van het aantal eosinofiele cellen plaatsvinden. Volgens RUD zelf, die bij 30 vrouwen 2 dagen vóór, tijdens en 2 dagen na de menses, 's middags tussen 4 en 5 uur de eosinofiele granulocyten om het kwartier liet tellen, was er geen systematische invloed op de variatiebreedte van het aantal eosinofiele granulocyten. PATHAK en KAHALI constateerden wel een schommeling in de eosinofilie met het grootste aantal eosinofiele granulocyten tegen het eind van de menstruatie of kort daarna. Gedurende de intermenstruele periode was er een progressieve eosinopenie. Hoe groot deze verschillen echter zijn is niet aangegeven. Zolang de verschillen niet duidelijk buiten de normale variatiebreedte vallen is hier geen waarde aan toe te kennen, tenzij de reeksen groot genoeg zijn en vrijwel alle waarnemingen een verschuiving in dezelfde richting geven. VERSCHOOF (1957) citeert verschillende onderzoekers. ANDREWS en BOSNES vinden in de 2de helft van de cyclus hogere waarden, ARTNER daarentegen in de eerste helft, oplopend tot 2 dagen voor de temperatuurstijging. BOWEN en LEHR zagen dan juist een laagte punt en de hoogste waarde op de 2de dag van de cyclus. VERSCHOOF zelf neemt een afname in de 2de helft van de cyclus aan. Daar aangenomen kan worden dat graviditeit van invloed kan zijn op het aantal eosinofiele granulocyten, bij vele vrouwen lijdende aan astma, in ieder geval een duidelijke invloed heeft op de frekwentie en de ernst van de aanvallen, werd besloten geen gravidæ in het onderzoek te betrekken.

## § 5. *Uitvoering van het onderzoek*

### A. *Vorbereiding in de gezinnen*

1. *Voorafgaande correspondentie*. Alle proefpersonen bestonden uit vrijwilligers, verkregen via huisartsen en uit eigen patientenmateriaal. In een brief werd gevraagd deel te nemen aan het onderzoek, indien men bereid en in staat was de te geven instructies na te komen. Geinformeerd werd naar het voorkomen van

astma, astmatische bronchitis, hooikoorts, dauwworm, recidiverende neus-keelontsteking en urticaria. Dit kon in tabellen achter de namen met vermelding van leeftijd en sekse worden aangegeven. Indien in het laatste jaar nog klachten hadden bestaan moest dit met 2 kruisjes worden aangegeven. Tevens werd gevraagd naar het voorkomen van een van deze ziekten bij de ouders en broers en zusters van de man en de vrouw. Op deze wijze werd getracht inzicht te krijgen in eventuele enkel- of dubbelzijdige hereditaire belasting bij de kinderen. Daar alle proefpersonen vrijwilligers waren diende te worden gevraagd op welke dag van de week en op welk uur het bloed voor onderzoek kon worden afgenomen. Vermeld werd dat de proefpersonen nuchter en nog in bed moesten zijn, dat dus slechts één persoon mocht opstaan om de deur te openen.

2. *Instructie voor de dag voorafgaande aan het onderzoek.* Nadat op grond van gegevens van het vragenformulier de gezinnen in een schema voor het onderzoek waren ondergebracht, werd hiermede begonnen. Enige dagen voor het onderzoek werd nog een herinnering aan de afspraak gezonden en tevens instructies voor de dag voorafgaande aan het onderzoek. Op die dag mochten geen voedingsmiddelen enz. worden gebruikt, waarvan bekend is dat deze niet goed worden verdragen. Verboden werden voor alle zekerheid ei, vis, huzarensalade, aspirine en verdere medicamenten. Bovendien mocht op die dag geen zware arbeid of sport worden bedreven (motivering zie par. 4 c). Gevraagd werd tevens de avond tevoren bijtijds naar bed te gaan.

3. *Tijd van de prik en basale staat.* Het bloed moest bij alle deelnemers onder dezelfde omstandigheden worden afgenomen. Hiervoor werd gekozen 's morgens nuchter, direkt bij het ontwaken. Motivering: Het is bekend dat er een fysiologische dag-schommeling in het aantal eosinofiele granulocyten bestaat (RUD 1949, BONNER en HOMBURGER 1951, HALBERG, HALBERG, FLINK en VISSCHER 1951, HALBERG en ULSTROM 1952, FLINK en HALBERG 1952, BEST, KARK, MUEHRCKE en SAMTER 1953, ACLAND en GOULD 1956, de JONGE 1952, ISRAELS 1952).

Deze dagcurve vertoont een hoog niveau in de nacht met daling tegen de morgen, sneller na het opstaan tot tegen het middaguur en daarna volgt volgens sommige onderzoekers een kleine stijging met daarna weer een daling. Anderen o.a. HILKA TÄHKA en EILA KASSILA 1954 zien deze kleine middagknik echter niet. Vast staat wel dat er na de middag een stijging intreedt, waardoor volgens sommigen om 17-18 uur weer ongeveer hetzelfde niveau bereikt wordt van 's morgens 8 uur, hetgeen echter reeds belangrijk lager ligt dan dat van 6.30 uur (VOORHORST, ACLAND en GOULD). Deze stijging zet door tot na het middernachtelijk uur, het aantal eosinofiele granulocyten blijft dan een tijdlang hoog. Alle onderzoekers zijn het er over eens, dat onder normale omstandigheden, in de nacht het grootste en omstreeks de middag het kleinste aantal eosinofiele granulocyten in het perifere bloed in circulatie is.

Velen nemen een direkt verband aan met de bijnierschorsfunctie. In ieder geval volgt er daling op toediening van corti-

coiden en van de produktie hiervan bevorderende stoffen (THORN, ESSELIER, JEANNERET en MORANDI, KAINE, HALBROOKE, SELTZER, CONN, BEST, MUEHRCKE en SAMTER, HALBERG, FLINK en VISSCHER, GROSS en SCHMIDT, SHANDS en BARTTER, THORN, FORSHAM, PRUNTY en HILLS, e.a. uit de school van THORN en SELYE).

Hieruit blijkt dat, om vergelijkbare uitkomsten te verkrijgen, het noodzakelijk is onder gelijke condities het bloed af te nemen, wij kozen onder basale omstandigheden. Volgens TÄHKA en KASSILA zouden voedselopname en kleine emoties geen invloed hebben. Andere onderzoekers o.a. BONNER en HOMBURGER, NAIDEN en ROSS, zijn echter van mening dat hierdoor wel degelijk invloed wordt uitgeoefend.

In een aanhangsel bij hoofdstuk 5 en 6 wordt nog een aanvullend onderzoek hierover bij gevangenen beschreven. Het betrof hier mensen die reeds langere tijd gedetineerd waren en cellulair sliepen, waarbij aan de strenge eisen van de JONGE voldaan werd.

De daglichtprikkel zou volgens APPEL en HANSEN (1952) verantwoordelijk zijn voor 30% daling in het aantal eosinofiele granulocyten bij gezonden in de loop van de ochtenduren.

VOORHORST (1956) heeft gewaarschuwd voor een onjuiste interpretatie van de THORN-test door geen rekening te houden met de normale fysiologische ochtenddaling. De JONGE en medewerkers vinden extra strenge condities nodig inzake 8 uur nachtrust, niet wassen, geen bed opmaken enz. om het door THORN beschreven normale effect te krijgen.

De laatste jaren werd overigens door enkele onderzoekers THORN, de JONGE e.a. gewezen op het nut de bepaling van eosinofilie van het bloed onder basale omstandigheden te verrichten.

4. *Controle op de dag van het onderzoek.* Op de ochtend van het onderzoek werd tijdens het bloed afnemen het ingevulde vragenformulier besproken, om storende invloeden te kunnen nagaan. Er werd tevens gevraagd of er de laatste nacht nog iets bijzonders geweest was (maag-darmstoornissen, verkoudheden en looporen), verder of er iets bekend is over de aanwezigheid van ascariden, oxyuren enz., naar de laatste maand doorgemaakte infectieziekten, speciaal mazelen, vaccinatie en/of immunisatie, en of alle kinderen uit hetzelfde huwelijk afkomstig waren, omdat de mogelijkheid bestond dat door een van deze oorzaken niet geheel aan de opzet van het onderzoek meer zou worden voldaan.

Ook hier kwamen weer enkele vragen voor, welke later niet meer in dit onderzoek zijn verwerkt, daar zij onbelangrijk bleken of te ver zouden voeren in verband met de direkte vraagstelling van dit onderzoek.

## B. *Tellen van de eosinofiele cellen*

### 1. *Capillair veneus bloed*

De tellingen werden verricht uit een monster bloed, verkregen door een prik in een met aether gereinigde vingertop. De eerste

uitvloeiende druppel werd niet gebruikt. De vinger werd slechts licht gestuwd. ALBRICUN, PEREYRA, de JONGE e.a. komen tot de conclusie dat de vingerprikmethode dezelfde uitkomsten geeft als de venapunctie-methode. Volgens een citaat van de JONGE zou SHAW (1926) alleen duidelijke verschillen in aantal leukocyten uit veneus en capillair bloed hebben geconstateerd, wanneer dit laatste uit koude vingers afkomstig was. Wij hebben hier rekening mede gehouden en er zo goed mogelijk voor gezorgd dat de proefpersonen warme handen hadden.

## 2. Methode van tellen

Het bloed wordt steeds op dezelfde manier behandeld. Het wordt opgezogen in een geijkte leukocytenpipet tot streep 1 en verdund met de kleuringsvloeistof tot deelstreep 11. Direct na het verdunnen wordt  $\frac{1}{2}$  minuut geschud en voor het tellen, dat minstens 20 minuten later wordt gedaan, opdat de kleurstof gelegenheid krijgt in te werken, worden de pipetten nog eens 3 minuten op een vibreermachine gelegd. Het verdient aanbeveling na het vullen van de telkamer even te wachten opdat de cellen tot rust komen.

Er zijn verschillende voorschriften volgens welke direct het aantal eosinofiele cellen per  $\text{mm}^3$  in het bloed kan worden bepaald. Het is gebleken dat dit nauwkeuriger is dan wanneer men te werk gaat volgens de indirecte methode, waarbij het totale aantal leukocyten wordt geteld en m.b.v. het percentage eosinofiele cellen in het gedifferentieerde bloedbeeld het aantal eosinofiele cellen per  $\text{mm}^3$  wordt berekend.

Als goed bruikbare methoden worden vermeld:

a. de methode van RANDOLPH of propyleen glycolmethode.

Hierbij gaat men uit van een mengsel van twee oplossingen:

1. 0,1% methyleenblauw in propyleenglycol;
2. 0,1% phloxine in propyleenglycol.

Deze beide stockoplossingen verdunt men tot 50% met aqua dest. Voor gebruik mengt men gelijke delen 1 en 2. Dit mengsel blijft ongeveer 4 uur goed. RANDOLPH geeft aan dat de telling geschieden kan wanneer het bloed zich ongeveer 15 minuten in deze oplossing bevonden heeft. Een 50% propyleen-glycoloplossing in water bij kamertemperatuur heeft het vermogen de rode bloedlichaampjes onzichtbaar te doen worden binnen het tijdsverloop van 5 minuten. Een echte haemolysis treedt niet op. Het verdwijnen van de erythrocyten is een gevolg van het feit, dat zij dezelfde brekingsindex krijgen als het medium waarin zij zich bevinden. Deze methode is geschikt om het totale aantal witte bloedlichaampjes te bepalen en te differentiëren ofwel alleen de eosinofiele granulocyten er uit te tellen.

b. De methode van DUNGER of eosine-aceton-methode. De samenstelling van de oorspronkelijk door DUNGER aangegeven vloeistof is:

1% waterige eosine-oplossing 10, aceton 10, aqua dest. 100 ml. In de recente Amerikaanse publikaties (THORN e.a.) wordt meestal slechts 5% aceton gebruikt. Aanvankelijk gaf DUNGER op dat men 3-5 minuten moest schudden, later is dit verminderd tot

$\frac{1}{2}$  minuut, waarschijnlijk omdat bij te lage acetonconcentratie bij schudden de eosinofiele granulocyten te gemakkelijk uiteenvallen.

Deze methode berust op het feit dat de eosinofiele cel de meest resistente cel is in een hypotone oplossing. Toch valt ook deze gemakkelijk uiteen. SPEIRS en MEYER constateerden dat met te zeer verdunde oplossingen (minder dan 5% aceton in water) alle cellen uiteenvallen, vooral bij schudden. Bij toenemende acetonconcentratie tot 25% blijven meer en meer cellen intact.

Volgens het oorspronkelijke voorschrift van DUNGER werd het bloed in een 10% acetonoplossing 10 maal verdund, terwijl in de door Thorn gebruikte modifikatie in een 5% acetonoplossing 20 maal wordt verdund. Wanneer de mededeling van SPEIRS juist is zou hierin wellicht één van de oorzaken liggen van het feit dat de DUNGER-vloeistof velen minder goed bevalt, omdat vooral bij langer bewaren van de pipetten, voordat geteld wordt, en bij enigszins langer schudden het aantal eosinofiele cellen daalt.

c. De gewijzigde methode van ZOLLIKOFER of eosine-formalinemethode. Men gebruikt hierbij een oplossing van de volgende samenstelling:

waterige-eosine-oplossing 2% 5 ml, handelsformaline 40% 10 ml, aqua dest. 95 ml.

Na inwerken van deze kleurstof lichten de granula van de eosinofiele cellen fraai op bij gunstige vergroting en belichting. De erythrocyten lossen op.

Het beeld dat bij gebruik van de vloeistof van RANDOLPH ontstaat is bijzonder fraai. Hier ziet men bij kleine vergroting niet zozeer vorm dan wel kleur. Bij grote vergroting blijken dit inderdaad ook morfologisch eosinofiele cellen te zijn. Het kan niet ontkend worden, dat in het begin de telling met RANDOLPH-kleur-ring moeilijk is. Men moet er aan wennen. Vooral wanneer de cellen nog niet lang in de kleurstof gelegen hebben valt het niet mee. Het vullen van de telkamer en van de pipetten met de vloeistof van RANDOLPH is gemakkelijker dan bij gebruik van de andere vloeistoffen. Men kan nauwkeuriger opzuigen en gemakkelijker de telkamers vullen door de grotere viscositeit van de vloeistof. Verdamping van de inhoud van de telkamer treedt minder snel op. Zeer hinderlijk bleek echter de kristalvorming, niet-tegenstaande het gebruik van kleurstoffen van verschillend fabrikaat en op verschillende plaatsen klaargemaakt.

Wij besloten omdat door tijdgebrek, i. v. m. het opgemaakte prikschema, langer beproeven van de RANDOLPH-kleurung niet mogelijk bleek, de methode van ZOLLIKOFER te nemen.

Later bleek echter dat door filtreren na samenvoeging van de vloeistoffen 1 en 2 en het gebruik van gebufferd water de methode van Randolph fraaie resultaten opleverde. Het leek ons echter toen niet meer verantwoord tijdens het onderzoek op een andere methode over te gaan.

Bij het gebruik van de vloeistof van ZOLLIKOFER is het beeld iets minder scherp maar toch nog zeer duidelijk. De granula van de eosinofiele cellen lichten duidelijk op en bij enige ervaring is het mogelijk deze cellen van de andere, ook geconserveerde leu-

kocyten, te onderscheiden. De erythrocyten zijn steeds geheel verdwenen. Een voordeel van deze methode is dat de vloeistof houdbaar is, dus niet steeds hoeft te worden gemengd en dat de cellen hierin veel langer goed blijven dan bij de eosine-acetonoplossing. Na 5-6 uur zijn de eosinofiele cellen nog duidelijk te onderscheiden, zonder dat er verandering in het beeld of in het aantal is opgetreden.

### 3. *Pipetten en ijking*

Aangezien het bekend is dat de in de handel zijnde pipetten lang niet alle nauwkeurig de aangegeven verdunning geven, werden deze geijkt, terwijl er vooraf reeds op werd gelet dat slechts een kort eindje pipet boven het verdunningsbolletje tot deelstreep 11 aanwezig mocht zijn, daar dit anders de menging in ongunstige zin zou kunnen beïnvloeden.

Geijkt werd volgens de luchtbelmethode, uitvoerig beschreven door Rümke. Hierbij wordt de verdunningsvloeistof opgezogen tot deelstreep 1, vervolgens een kleine luchtbel, daarna weer vloeistof tot deelstreep 1 enz. en zodoende gemeten hoeveel vloeistof moet worden opgezogen voor deelstreep 11 bereikt is. Er wordt extra gelet op het niet achterblijven van lucht rond het kraaltje in het bolletje van de pipet. De gebruikte pipetten waren reeds door de fabriek geijkt, waarschijnlijk met de kwikmethode, waarbij een hoeveelheid kwik opgezogen tot deelstreep 1 en een hoeveelheid opgezogen tot streep 11 wordt gewogen. De fabrikant geeft voor geijkte pipetten een nauwkeurigheid tot minder dan 2% fout. (Voor willekeurige niet geijkte pipetten is 15% fout naar beneden of naar boven blijkbaar geen uitzondering, CHAMBERLAIN, RÜMKE 1954, VOORZANGER). Bij ons controle-onderzoek, verricht met de verdunningsvloeistof, bleek dit echter niet te kloppen. Mogelijk is dit verschil te verklaren omdat bij kwik gemakkelijker een kleine luchtbel bij het glaskraaltje in het bolletje blijft bestaan dan bij een waterige vloeistof. De ijking werd 3 maal verricht. Per pipet mocht hierbij het geconstateerde verschil in verdunning niet groter zijn dan 0.10 deelstreep. Tussen hoogst en laagst gevonden waarde bij alle pipetten niet meer dan 0.20.

Tenslotte werden 40 pipetten behouden voor gebruik, waarbij de verdunning bleek te liggen tussen 1 : 10,4 en 1 : 10,6.

De pipetten werden genummerd en door elkaar gebruikt voor de belaste en de controlegroep.

De pipetten werden gereinigd door met een waterstraalpomp achtereenvolgens water, alcohol en aceton er door te zuigen. Indien er enige kleuraanslag in de pipet te zien bleef werd deze op nieuw doorgezogen met zoutzure alcohol, vervolgens met water, alcohol en aceton. Er werd speciaal op gelet dat de pipetten goed droog werden gezogen.

### 4. *Telkamer*

Voor het tellen werd gebruik gemaakt van twee telkamers van Fuchs-Rosenthal, waarin ook bij herhaaldelijk tellen, door dezelfde persoon en uit hetzelfde monster, in onderste en bovenste telnet geen groter verschil dan 5% werd gevonden. Er werd daar-

bij gebruik gemaakt van een telmachine, opdat bij de tweede telling niet onbewust naar het reeds bekende getal werd toegeteld.

Na het vullen van de telkamer, waar geen luchtbel in achter mag blijven, wordt enige minuten gewacht om de cellen te laten bezinken. Tot tellen wordt alleen overgegaan als er een regelmatige verdeling blijkt te bestaan. De inhoud van de telkamer van Fuchs-Rosenthal is  $3,2 \text{ mm}^3$ . Om de opgave van het aantal eosinofiele granulocyten per  $\text{mm}^3$  te geven, moet derhalve bij 10-voudige verdunning het geconstateerde aantal nog vermenigvuldigd worden met  $10 : 3,2$  dus met 3.12. Bij de door ons gebruikte pipetten moet een vermenigvuldigingsfaktor van  $10.5 / 3,2 = 3.28$  worden aangehouden, daar de verdunning immers niet 1 : 10, doch 1 : 10,5 bleek te zijn.

Om de, ondanks alle genomen voorzorgen, toch nog aanwezige onnauwkeurigheden niet te vergroten werd bij de statistische bewerking van de gegevens afgezien van het aantal per  $\text{mm}^3$ . Alle bewerkte cijfers zijn die per telkamer van  $3,2 \text{ mm}^3$ , d. w. z. per  $3,2$  gedeeld door  $10,5$  is  $0,305 \text{ mm}^3$  perifeer bloed, tenzij uitdrukkelijk anders wordt aangegeven, zoals in hoofdstuk 5 bij de berekening van de rekenkundige gemiddelden. Daar zijn de getallen wel omgerekend om vergelijking met cijfers van andere onderzoekers gemakkelijker te maken. Deze getallen zijn echter als regel niet vergelijkbaar, tenzij de leeftijd en het tijdstip van prikken bekend is en de basale staat in acht genomen is.

Bij gebruik van de telkamer van Bürcker, welke een inhoud heeft van  $0,9 \text{ mm}^3$ , zou bij verdunning 1 : 10 precies met 11,1 vermenigvuldigd moeten worden, waardoor eventuele fouten veel sterker tot uiting komen bij omrekening tot het aantal per  $\text{mm}^3$ .

5. *Telfouten, algemeen en bij dit onderzoek*

In het algemeen kan gezegd worden, dat de grootte van een fout alleen valt te beoordelen door de oorzaak er van te wijzigen.

CHAMBERLAIN en TURNER geven (geciteerd door RÜMKE 1954) als bronnen van fouten bij het tellen van cellen in het bloed:

1. de verdelingsfout
2. de fout van de telkamer
3. de pipetfout
4. de fouten van de onderzoeker.

Rümke is hier uitvoerig op ingegaan. Wij hebben op grond van dit betoog getracht onze fouten zo klein mogelijk te houden.

Ad 1. De verdeling van de cellen over de verschillende vierkanten van het telnet bleek bij goed schudden en snel gedeeltelijk leeg laten lopen van de pipet erg mee te vallen. Indien de verdeling niet regelmatig was werd opnieuw een telnet gevuld.

De spreiding, ook wel standaardafwijking genoemd, t. g. v. de verdelingsfout is ongeveer gelijk aan de wortel van het aantal getelde cellen. Eerst bij grotere aantallen cellen is deze storing door de „Poisson-verdeling” relatief van geen belang meer. Omdat dit aantal samenhangt met de grootte van de telkamer werd die van Fuchs-Rosenthal gebruikt. De door FLORIJN en SMITS beschreven fout, doordat de druppel die in de telkamer wordt opgenomen aan het front rijker aan cellen is dan aan de zijde vanwaar



de telkamer werd gevuld, kan zo goed mogelijk worden opgevangen door te tellen in vertikale richting. Voor ons maakte dit minder uit, daar steeds het gehele telnet werd geteld.

Ad 2. De fout in de inhoud van de telkamer zal in hoofdzaak het gevolg zijn van variaties in de diepte en van het gebruik van dekglasjes die niet geheel vlak zijn.

Volgens BERKSON (cit. RÜMKE) is de spreiding t.g.v. telkamerfouten evenredig aan het gemiddelde van de in verschillende vierkanten getelde cellen. De fout kan daarom op eenvoudige wijze als variatiecoëfficiënt worden uitgedrukt (volgens BERKSON 4,6 en volgens CHAMBERLAIN 3,7).

Tellen van hetzelfde monster in de vier telnetten van de door ons gebruikte 2 telkamers volgens Fuchs-Rosenthal bleek bij herhaaldelijk controleren niet meer dan 5% verschil te geven. Hieruit blijkt dat de inhoud van deze twee telkamers vrijwel gelijk moet zijn, omdat in deze 5% verschil ook reeds de invloed van de verdelingsfout en telfouten van de onderzoeker zijn verdisconteerd. Over de absolute inhoud van de telkamer zegt dit niets, wel over het onderling verschil in inhoud.

Ad 3. De pipetfout werd reeds uitvoerig besproken. Rümke vond bij een groep van 35 pipetten een variatie-coëfficiënt van ongeveer 6% (in één geval zelfs 35% fout). VOORZANGER constateerde bij 13 erythrocytenpipetten een verdunningsfaktor tussen de 100 en 126. CHAMBERLAIN en TURNER vonden voor leukocytenpipetten een variatiecoëfficiënt van 7,4, d.w.z. dat bij 95% van de door hen gebruikte pipetten de verdunningsfaktor varieerde tussen de 8,52 en 11,48, de rest lag daar zelfs nog buiten. Hieruit blijkt wel de noodzaak van het gebruik van geijkte pipetten. Door de pipetten te ijken met de verdunningsvloeistof zijn wij er zeker van dat de verdunningsfaktor van de door ons gebruikte pipetten wisselde van 1 : 10,4 tot 1 : 10,6.

Ad 4. De fouten van de onderzoeker kunnen op verschillende terreinen worden gemaakt.

Een eerste vereiste is dat de pipet nauwkeurig tot het eerste merkteken met gemakkelijk toestromend bloed wordt gevuld en dat daarna nauwkeurig de verdunning plaats vindt. Er mogen geen stolsels zijn en er mag niets teruglopen uit de pipet tijdens het vervoer, tevens moet er goed worden geschud. Dit laatste is afhankelijk van de gebruikte verdunningsvloeistof.

Bij de door ons gebruikte eosine-formalinemethode bleek schudden gedurende 3 tot 15 minuten op een vibreermachine geen verschil op te leveren.

Bij het tellen kan de onderzoeker fouten maken bij de beslissing of een bepaalde cel binnen de grens van het gebied ligt en of in dubieuze gevallen de cel aan de gestelde eisen voldoet. Deze fout wordt ernstiger naarmate er minder cellen zijn. In gevallen van twijfel kan o.a. de bekendheid met de te verwachten uitkomst van invloed zijn. Rümke beschrijft dat er een duidelijk niveauverschil werd geconstateerd bij het laten tellen van dezelfde cellen door twee tellers.

Wij hebben derhalve alle tellingen door dezelfde laborante la-

ten verrichten, hetgeen bij vergelijkende waarnemingen het voordeel heeft dat men op een redelijk constante spreiding van de (onvermijdelijke) fouten kan rekenen.

Terwille van de objectiviteit werd er geteld zonder te weten of het bloed afkomstig was van een patient, een huisgenoot of van iemand uit de controlegroep. Leeftijd en sekse waren eveneens onbekend.

De nauwkeurigheid van de laborante blijkt uit het feit dat bij tweemaal tellen van dezelfde vulling, zonder dat de teller hiervan op de hoogte was, praktisch geen verschillende uitkomsten werden verkregen. Ook bij het opnieuw vullen van dezelfde telkamer uit hetzelfde monster werd geen enkele keer een groter verschil dan 5% geconstateerd. Dit in tegenstelling tot UHRBRAND, die van mening is dat er een grotere onnauwkeurigheid blijft. Z.i. is het nodig meer dan 500 cellen te tellen om de foutengrens onder de 10% te brengen. Dit hangt samen met de spreiding t.g.v. de verdelingsfout welke, zoals reeds besproken, gelijk is aan de wortel uit het getelde aantal cellen. Mede hierom namen wij trouwens ook al een grote telkamer.

Het is overigens wel waar dat bij een geconstateerde daling van het aantal eosinofiele granulocyten door wat voor oorzaak dan ook, b.v. bij de Thorntest, de betrouwbaarheid afhangt van de graad van de daling, doch o.i. is het belangrijker dat het onderzoek door dezelfde persoon geschiedt.

Om de invloed van een vermoeidheidsfaktor te ontgaan werden niet meer dan 25 tellingen achter elkaar verricht. Bij duplobepalingen bleek er praktisch geen verschil tussen een eerste en een tweede telling te zijn, al lag daar een reeks van 20 tellingen tussen. Daarom werd volstaan alle bepalingen in enkelvoud uit te voeren. Eventuele kleine onjuistheden worden, volgens de statisticus, onbelangrijk, wanneer het aantal waarnemingen maar groot genoeg is.

## § 6. *Samenvatting*

De opzet van dit onderzoek is het aantal eosinofiele cellen in het perifere bloed basaal te tellen bij een aantal astmatici in het astmavrije interval en van de huisgenoten, die dezelfde belasting hebben, voor zover zij allen uit hetzelfde huwelijk afkomstig zijn, en bij een groep controlepersonen, eveneens in gezinsverband.

Om vergelijkbare absolute getallen te verkrijgen moet aan een aantal standaardcondities worden voldaan.

Storende invloeden op het eosinofielen niveau werden zo veel mogelijk uitgeschakeld.

De belaste- en de controlegroep hebben dezelfde samenstelling, wat betreft verdeling over de verschillende leeftijdsgroepen, sociaal milieu en plaats van inwoning.

Het onderzoek moet in een korte periode, eventueel twee kort bij elkaar liggende perioden, plaatsvinden met in elke periode

evenveel deelnemers in iedere groep en zoveel mogelijk ook iedere dag evenveel belaste als controlepersonen.

## Hoofdstuk 5

VERMELDING VAN DE  
VERKREGEN UITKOMSTEN§ 1. *Rekenkundige gemiddelden en variatiebreedten*

## a. De gehele groep: belast (I) en controle (II)

Geteld werd het aantal eosinofiele granulocyten in het perifere bloed onder basale omstandigheden, d.w.z. nuchter, direkt bij het ontwaken, behoudens een enkele uitzondering, vóór het opstaan, 's morgens tussen 6.30 uur en 7.30 uur, in de maanden oktober en november 1956, bij 682 personen uit 102 gezinnen.

De onderverdeling is als volgt:

- a. 336 personen uit 53 belaste gezinnen, waarin 74 patienten;
- b. 346 personen uit 49 controlegezinnen.

De uitslagen zijn:

*Belaste gezinnen*: gemidd.: 541,2, variatie 49,2 - 2587,9 per  $\text{mm}^3$

*Controlegezinnen*: gemidd.: 324,7, variatie 55,8 - 2092,6 per  $\text{mm}^3$

Bij splitsing van de belaste groep in patienten en huisgenoten worden de cijfers:

*Patienten* (74): gemidd.: 964,3, variatie 203,4 - 2587,9 per  $\text{mm}^3$

*Huisgenoten* (262): gemidd.: 410,0, variatie 49,2 - 1751,5 per  $\text{mm}^3$

Bij oppervlakkige beschouwing liggen niet alleen de patienten aanmerkelijk hoger met hun aantal eosinofiele granulocyten dan de controlepersonen (964,3 tegen 324,7), doch ook de huisgenotengroep met gemiddeld 410,0 ligt hoger dan de controlegroep.

Hieruit mag echter niet een foute conclusie worden getrokken, hetgeen soms gedaan wordt uit de in de literatuur vermelde cijfers, door aan globale getallen zonder meer waarde toe te kennen.

Het blijkt namelijk dat onze cijfers geheel anders worden, indien de groepen worden gesplitst in verschillende leeftijdsklassen. Het splitsen in sekse levert slechts in enkele leeftijdsgroepen ogenschijnlijk verschil op. Bij de bespreking van de statistische bewerking van dit materiaal in het volgende hoofdstuk zal blijken dat dit niet reëel is. Uit de tabellen is echter wel te zien dat er een groot verschil is in eosinofilie in de leeftijdsklassen.

Bovendien moet echter nu reeds worden opgemerkt, dat in de huisgenotengroep enkele ex-patienten en zeer waarschijnlijk latent a.s. patienten aanwezig zijn. Doch indien dit euvel zou worden geduid, omdat deze het gemiddelde omhoog zouden kunnen halen, dan kan worden opgemerkt, dat dan van de latente astmatici moet worden aangenomen, dat deze steeds een hoger aantal eosinofiele granulocyten in de circulatie zouden hebben dan normalen.

b. De groepen gesplijst in leeftijdsklassen, geven de volgende getallen:

### I. Totale belaste groep

Patients + housemates

Leeftijd	Sekse	Aantal personen	Totaal aantal eosinofiele cellen	Gemiddeld aantal eos./mm <sup>3</sup>	Variatie breedte
Age	Sex	Number of persons	Total number of eosinophil leukocytes	Mean number of eosinophil leukocytes	Range
0- 5 jr.	v	27	18220,4	674,8	209,9 - 2483,0
	m	27	23028,9	822,5	246, - - 2587,9
6-10 jr.	v	44	29034,6	659,9	147,6 - 2279,6
	m	45	28923,-	642,7	141,0 - 2509,2
11-15 jr.	v	27	12080,2	447,4	141,0 - 1095,5
	m	34	19788,2	582,0	167,3 - 1669,5
16-20 jr.	v	12	8593,6	716,1	190,2 - 2046,7
	m	11	6304,2	573,1	160,7 - 1263,0
> 20 jr.	v	56	19542,2	349,0	49,2 - 1630,2
	m	52	15862,1	305,0	59,0 - 1577,7

### II. Controlegroep

Controlgroup

Leeftijd	Sekse	Aantal personen	Totaal aantal eosinofiele cellen	Gemiddeld aantal eos./mm <sup>3</sup>	Variatie breedte
Age	Sex	Number of persons	Total number of eosinophil leukocytes	Mean number of eosinophil leukocytes	Range
0 - 5 jr.	v	30	15327,4	510,9	131,2 - 1525,2
	m	28	16239,3	580,0	72,2 - 2092,6
6-10 jr.	v	44	16055,6	364,9	147,6 - 984,0
	m	39	13723,5	351,9	114,8 - 990,6
11-15 jr.	v	31	9013,4	290,8	36,1 - 964,3
	m	42	13100,3	311,9	88,6 - 754,4
16-20 jr.	v	15	3237,4	215,8	82,0 - 541,2
	m	12	2309,1	192,4	68,9 - 528,1
> 20 jr.	v	52	10755,1	206,8	88,6 - 423,1
	m	53	12890,4	243,3	55,8 - 718,3

In alle leeftijdsklassen is bij beide seksen het aantal eosinofiele cellen in het bloed in de belaste groep groter dan in de con-

trolegroep. Behoudens in enkele jaarklassen liggen de cijfers voor beide seksen dicht bij elkaar.

c. Door de belaste groep te splitsen in patiënten en huisgenoten valt tabel I uiteen in IA (patiënten) en IB (huisgenoten):

#### IA. *Patiënten*

Patients

Leeftijd	Sekse	Aantal personen	Totaal aantal eosinofiele cellen	Gemiddeld aantal eos./mm <sup>3</sup>	Variatie breedte
Age	Sex	Number of persons	Total number of eosinophil leukocytes	Mean number of eosinophil leukocytes	Range
0- 5 jr.	v	6	6560,-	1093,3	413,3 - 2483,-
	m	9	9981,-	1109,-	400,2 - 2587,9
6-10 jr.	v	9	10873,2	1208,2	632,2 - 2279,6
	m	8	8747,8	1093,5	357,5 - 2509,2
11-15 jr.	v	6	4231,2	705,2	209,9 - 1095,5
	m	10	9334,9	933,5	334,6 - 1669,5
16-20 jr.	v	5	6068,-	1213,6	757,7 - 2046,7
	m	5	3949,1	789,8	367,4 - 1263,-
> 20 jr.	v	9	7261,9	806,9	334,6 - 1407,1
	m	7	4391,9	627,9	255,8 - 1577,7

De patiënten blijken in het astmavrije interval in alle jaarklassen een uitgesproken eosinofilie van het bloed te hebben.

#### IB. *Huisgenoten*

Housemates

Leeftijd	Sekse	Aantal personen	Totaal aantal eosinofiele cellen	Gemiddeld aantal eos./mm <sup>3</sup>	Variatie breedte
Age	Sex	Number of persons	Total number of eosinophil leukocytes	Mean number of eosinophil leukocytes	Range
0- 5 jr.	v	21	11660,4	555,3	209,9 - 970,9
	m	19	13047,8	686,7	246,- - 2076,2
6-10 jr.	v	35	18163,2	518,9	147,6 - 1751,5
	m	37	20175,2	545,3	141,- - 1594,1
11-15 jr.	v	21	7849,-	373,8	141,- - 783,9
	m	24	10453,4	435,6	167,3 - 1489,1
16-20 jr.	v	7	2525,6	360,8	190,2 - 731,4
	m	6	2355,-	392,5	160,7 - 675,7
> 20 jr.	v	47	12280,3	261,3	49,2 - 1630,2
	m	45	11470,2	254,9	59,- - 597,-

Nu is reeds duidelijk te zien, dat de huisgenoten in de leeftijdsklasse 6-10, 11-15, en 16-20 jr. een groter aantal eosinofiele granulocyten hebben dan de controlegroep (tabel II). In de leeftijdsklasse 0-5 jr is het verschil niet zo groot. Bij de volwassenen, ouder dan 20 jaar, ook niet, doch hier zijn in de huisgenotengroep een groot aantal personen die eigenlijk in de controlegroep horen, doch door huwelijk in de belaste groep zijn gekomen.

d. De groepen gesplitst in 2 onderzoekperioden

belast. : okt.  $I_1$  nov.  $I_2$   
 controle: okt.  $II_1$  nov.  $II_2$

Hoewel de twee onderzoekperioden slechts door 10 dagen van elkaar gescheiden zijn, werd getracht na te gaan of een seizoeninvloed zou blijken te bestaan.

Splitsing van de belaste groep in een belaste groep oktober en een belaste groep november doet tabel I uiteenvallen in:

$I_1$ . *Belaste groep oktober*

Patients + housemates in october.

Leeftijd	Sekse	Aantal personen	Totaal aantal eosinofiele cellen	Gemiddeld aantal eos./mm <sup>3</sup>	Variatie breedte
Age	Sex	Number of persons	Total number of eosinophil leukocytes	Mean number of eosinophil leukocytes	Range
0- 5 jr.	v	11	8291,8	753,8	249,3 - 1699,-
	m	11	8183,6	744,-	400,2 - 1541,6
6-10 jr.	v	19	12903,5	679,1	147,6 - 1790,9
	m	24	12775,6	532,3	141,- - 1594,1
11-15 jr.	v	12	5031,5	419,3	400,2 - 905,3
	m	15	9731,7	648,8	170,6 - 1669,5
16-20 jr.	v	2	970,9	485,5	239,4 - 731,4
	m	5	2640,4	528,1	160,7 - 1263,-
> 20 jr.	v	26	6340,2	243,9	49,2 - 843,-
	m	25	5920,4	236,8	59,- - 501,8

I<sub>2</sub>. *Belaste groep november*

Patients + housemates in november

Leeftijd	Sekse	Aantal personen	Totaal aantal eosinofiele cellen	Gemiddeld aantal eos./mm <sup>3</sup>	Variatie breedte
Age	Sex	Number of persons	Total number of eosinophil leukocytes	Mean number of eosinophil leukocytes	Range
0- 5 jr.	v	16	9928,6	620,5	209,9 - 2483,-
	m	17	14845,3	873,3	246,- - 2587,9
6-10 jr.	v	25	20067,-	802,7	213,2 - 2279,6
	m	21	16475,4	784,5	203,4 - 2509,2
11-15 jr.	v	15	7048,7	469,9	400,2 - 1095,5
	m	19	10056,5	529,3	170,6 - 1489,1
16-20 jr.	v	10	7622,7	762,3	239,4 - 731,4
	m	6	3663,8	610,6	367,4 - 1020,-
> 20 jr.	v	30	13202,-	440,1	49,2 - 843,-
	m	27	9941,7	368,2	121,4 - 501,8

Hieruit wordt de voorlopige indruk gewekt, dat de eosinofilie in november sterker is dan in oktober. Behalve bij de meisjes van 0-5 jr. en de jongens van 11-15 jr. liggen de gemiddelden in november hoger dan in oktober.

Doen wij ditzelfde voor de controlegroep dan blijkt door de gegevens van tabel II te splitsen in tabel II<sub>1</sub> en II<sub>2</sub> hier geen aanwijzing voor verschil tussen oktober en november te zijn; in de leeftijdsklasse 16-20 jr. een stijging in november, doch daar staat tegenover een daling bij de meisjes van 6-10 jr. en de jongens van 0-5 jr.

II<sub>1</sub>. *Controlegroep in oktober*

Controlgroup in oktober

Leeftijd	Sekse	Aantal personen	Totaal aantal eosinofiele cellen	Gemiddeld aantal eos./mm <sup>3</sup>	Variatie breedte
Age	Sex	Number of persons	Total number of eosinophil leukocytes	Mean number of eosinophil leukocytes	Range
0- 5 jr.	v	13	6527,2	502,1	131,2 - 1617,-
	m	8	6904,4	863,1	216,5 - 2092,6
6-10 jr.	v	20	8288,6	414,4	147,6 - 984,-
	m	10	3583,2	358,5	170,6 - 951,2
11-15 jr.	v	17	5103,7	300,2	105,- - 964,3
	m	22	6825,7	310,3	147,6 - 754,4
16-20 jr.	v	8	1515,4	189,4	82,- - 436,2
	m	4	560,9	140,2	68,9 - 200,1
> 20 jr.	v	21	4336,2	206,5	95,1 - 423,1
	m	23	5031,2	218,7	55,8 - 423,1



## II<sub>2</sub>. Controlegroep in november

Controlgroup in november

Leeftijd	Sekse	Aantal personen	Totaal aantal eosinofiele cellen	Gemiddeld aantal eos./mm <sup>3</sup>	Variatie breedte
Age	Sex	Number of persons	Total number of eosinophil leukocytes	Mean number of eosinophil leukocytes	Range
0- 5 jr.	v	17	8800,2	517,7	196,8 - 1525,2
	m	20	9334,9	466,7	72,2 - 1155,2
6-10 jr.	v	24	7767,0	323,6	124,6 - 603,5
	m	29	10135,2	349,5	114,8 - 990,6
11-15 jr.	v	14	3009,8	279,3	36,1 - 823,3
	m	20	6274,6	313,7	88,6 - 711,8
16-20 jr.	v	7	1722,-	246,-	88,6 - 541,2
	m	8	1748,2	218,5	91,8 - 528,1
> 20 jr.	v	31	6419,-	207,1	91,8 - 492,-
	m	30	7858,9	262,-	72,2 - 718,3

e. Patienten gesplitst in okt. (I.A<sub>1</sub>) en nov. (I.A<sub>2</sub>)  
huisgenoten gesplitst in okt. (I.B<sub>1</sub>) en nov. (I.B<sub>2</sub>)

Bezien wij nu de cijfers van de belaste groep, gesplitst in oktober (I<sub>1</sub>) en november (I<sub>2</sub>), nog eens gesplitst in patienten en huisgenoten, dan wordt de indruk dat er in november meer eosi-

### I. A<sub>1</sub>. Patienten in oktober

Patients in october

Leeftijd	Sekse	Aantal personen	Totaal aantal eosinofiele cellen	Gemiddeld aantal eos./mm <sup>3</sup>	Variatie breedte
Age	Sex	Number of persons	Total number of eosinophil leukocytes	Mean number of eosinophil leukocytes	Range
0- 5 jr.	v	3	3175,-	1058,3	557,6 - 1699,-
	m	4	3821,2	955,3	400,2 - 1541,6
6-10 jr.	v	7	7141,1	1021,-	551,- - 1790,9
	m	3	1505,5	501,8	357,5 - 606,8
11-15 jr.	v	2	1656,4	828,2	751,1 - 905,3
	m	6	6576,3	1096,1	767,5 - 1669,5
16-20 jr.	v	-	-	-	-
	m	2	1715,6	857,8	452,6 - 1263,-
> 20 jr.	v	2	1485,9	743,-	642,9 - 843,-
	m	3	780,6	260,2	203,4 - 321,4

I. A<sub>2</sub>. *Patienten in november*

Patients in november

Leeftijd	Sekse	Aantal personen	Totaal aantal eosinofiele cellen	Gemiddeld aantal eos./mm <sup>3</sup>	Variatie breedte
Age	Sex	Number of persons	Total number of eosinophil leukocytes	Mean number of eosinophil leukocytes	Range
0- 5 jr.	v	3	3385, -	1128,3	413,3 - 2483, -
	m	5	6159,9	1232,9	659,3 - 2587,9
6-10 jr.	v	2	3726,1	1863,1	1446,5 - 2279,6
	m	5	7242,2	1448,4	616,6 - 2509,2
11-15 jr.	v	4	2574,7	643,7	209,9 - 1095,5
	m	4	2758,5	689,6	334,6 - 1108,6
16-20 jr.	v	5	6068, -	1213,6	757,7 - 2046,7
	m	3	2233,6	744,5	367,4 - 1020, -
> 20 jr.	v	7	5776, -	825,1	334,6 - 1407,1
	m	4	3611,3	902,8	537,9 - 1577,7

nofiele granulocyten zijn dan in oktober reeds gedeeltelijk weggenomen.

De 11-15 jarigen en jongens van 16-20 jr. blijken in november met het gemiddelde niet te zijn gestegen. De andere jaarklassen liggen alle in dezelfde richting verschoven, november hoger dan oktober. Hier kom ik bij de bespreking van de statistische bewerking nog op terug.

I. B<sub>1</sub>. *Huisgenoten in oktober*

Housemates in oktober

Leeftijd	Sekse	Aantal personen	Totaal aantal eosinofiele cellen	Gemiddeld aantal eos./mm <sup>3</sup>	Variatie breedte
Age	Sex	Number of persons	Total number of eosinophil leukocytes	Mean number of eosinophil leukocytes	Range
0- 5 jr.	v	8	5116,4	639,6	249,3 - 993,4
	m	7	4362,3	623,2	449,3 - 1108,6
6-10 jr.	v	12	5428,4	452,4	229,6 - 774,1
	m	21	11270, -	536,7	141, - - 1594,1
11-15 jr.	v	10	3375, -	337,5	147,6 - 505,1
	m	9	3156,5	350,7	170,6 - 626,5
16-20 jr.	v	2	970,8	485,4	239,4 - 731,4
	m	3	924,9	308,3	160,7 - 472,3
> 20 jr.	v	24	4854,4	202,7	49,2 - 469, -
	m	22	5139,6	233,6	59, - - 501,8

I. B<sub>2</sub>. *Huisgenoten in november*

Housemates in november

Leeftijd	Sekse	Aantal personen	Totaal aantal eosinofiele cellen	Gemiddeld aantal eos./mm <sup>3</sup>	Variatie breedte
Age	Sex	Number of persons	Total number of eosinophil leukocytes	Mean number of eosinophil leukocytes	Range
0- 5 jr.	v	13	6543,6	495,7	209,9 - 882,3
	m	12	3685,4	307,1	246,- - 2076,2
6-10 jr.	v	23	12734,2	553,7	213,2 - 1751,5
	m	16	8907,5	556,7	203,4 - 1389,4
11-15 jr.	v	11	4473,7	406,7	141,- - 1095,5
	m	15	7298,-	486,5	167,3 - 1489,1
16-20 jr.	v	5	1554,7	310,9	190,2 - 472,3
	m	3	1430,1	476,7	370,6 - 675,7
> 20 jr.	v	23	7423,8	322,8	49,2 - 1630,2
	m	23	6330,3	275,2	121,4 - 488,7

Splitsing van de huisgenotengroep in onderzoeksperioden geeft voor de jongste leeftijdsklasse een daling in november, echter voor 11-15 jr. en de volwassen vrouwen een duidelijke stijging. Hier kom ik later nog op terug. Bij de statistische bewerking blijken de conclusies namelijk anders te worden dan eerst werd verondersteld.

f. *Urticaria*

Gezien de dubieuze plaats van de urticaria in de allergie en de onbekende relatie tot astma werden de hierbij gevonden waarden nog eens nader bekeken.

De cijfers voor deze personen werden op dezelfde manier gerangschikt als voor de gehele groepen.

Voor hen die het laatste jaar urticaria hebben gehad zijn de getallen:

*Urticaria*, belaste groep  
(voor een deel astmatici)

Urticaria in patients + housemates  
(partly asthmatical)

				Ter vergelijking gemiddeld aantal eos./mm <sup>3</sup>		
Leeftijd	Aantal personen	Totaal aantal eosinofiele cellen	Gemiddeld aantal eos./mm <sup>3</sup>	Totale belaste groep	Patienten	Huisgenoten
Age	Number of persons	Total number of eosinophil leukocytes	Mean number of eosinophil leukocytes	Total group of hereditities	Patients Mean	Housemates Mean
0- 5 jr.	7	5683,9	812	763,9	1102,7	615,3
6-10 jr.	14	12697,4	907	651,2	1165,9	532,5
11-15 jr.	7	3332,4	476,1	522,4	847,9	406,7
16-20 jr.	2	1259,4	629,7	647,7	1001,7	375,4
> 20 jr.	7	3834,2	547,7	327,8	665,9	258,2

*Urticaria*, controlegroep

Urticaria in the group of patients + housemates

				Ter vergelijking gemiddeld aantal eos./mm <sup>3</sup>
Leeftijd	Aantal personen	Totaal aantal eosinofiele cellen	Gemiddeld aantal eos./mm <sup>3</sup>	Controlegroep
Age	Number of persons	Total number of eosinophil leukocytes	Mean number of eosinophil leukocytes	Controlgroup
0- 5 jr.	1	265,7	265,7	544,2
6-10 jr.	8	2774,3	346,8	358,8
11-15 jr.	1	367,4	367,4	302,8
16-20 jr.	-	-	-	205,4
> 20 jr.	1	190,2	190,2	225,2

Voor hen die langer dan 1 jaar geleden urticaria hebben gehad zijn de getallen:

*Vroeger Urticaria*. Belaste groep  
Formerly urticaria. Patients + housemates

*Vroeger Urticaria*. Controlegroep  
Formerly urticaria. Controlgroup

Leeftijd	Aantal personen	Totaal aantal eosinofiele cellen	Gemiddeld aantal eos./mm <sup>3</sup>	Aantal personen	Totaal aantal eosinofilie	Gemiddeld aantal eosinofilie per mm <sup>3</sup>
Age	Number of persons	Total number of eosinophil leukocytes	Mean number of eosinophil leukocytes	Number of persons	Total number of eosinophil leukocytes	Mean number of eosinophil leukocytes
0- 5 jr.	6	6081,2	1013,5	6	3804,6	634,1
6-10 jr.	9	6628,9	736,3	6	2548,5	424,8
11-15 jr.	2	1514,5	757,3	3	2168,1	722,7
16-20 jr.	2	730,-	365,-	-	-	-
> 20 jr.	3	2040,2	680,1	2	455,9	228,-

Nemen wij alle gevallen van urticaria van het laatste jaar en vroeger samen dan ontstaat de volgende tabel:

<i>Belaste groep</i>			<i>Controlegroep</i>	
Patients + housemates			Controlgroup	
Leeftijd	Aantal personen	Gemiddeld aantal eos. /mm <sup>3</sup>	Aantal personen	Gemiddeld aantal eosinofilie per mm <sup>3</sup>
Age	Number of persons	Mean number of eosinophil leukocytes	Number of persons	Mean number of eosinophil leukocytes
0- 5 jr.	13	905,0	7	581,5
6-10 jr.	23	840,3	14	380,2
11-15 jr.	9	538,5	4	633,9
16-20 jr.	4	447,3	-	-
20 jr.	10	587,4	3	215,4

Bij het zien van deze cijfers kunnen wij ons niet aan de gedachte onttrekken, dat de kennelijk veel hogere cijfers in de belaste groep een gevolg moeten zijn van andere oorzaken dan de urticaria zelf. De astma is klaarblijkelijk belangrijker in de invloed op de eosinofilie.

De urticariagevallen in de belaste groep splitsen naar voorkomen bij patienten en huisgenoten werd niet verder gedaan, de reeksen worden dan te klein om bewijskracht te hebben.

Er lijkt in de diverse leeftijdsklassen een verschil met de belaste groep als geheel te bestaan. Bij vergelijking van de cijfers met die van de in patienten en huisgenoten gesplitste belaste groep blijken de mensen uit de belaste groep, met urticaria in de anamnese, een bijna even sterke mate van eosinofilie te hebben als de astmapatienten. Dit is niet verwonderlijk omdat van deze groep (alle urticaria patienten uit de belaste groep) van totaal 59 personen bij 28 astma, in brede zin, in de anamnese blijkt voor te komen.

Bij de getallen voor urticaria in de controlegroep komt in deze kleine reeks de invloed van een paar uitschieters wel zeer sterk tot uiting in de opgegeven gemiddelde waarden. Overigens kunnen de gegevens uit de tabellen voor urticaria in het laatste jaar en langer geleden wel worden samengevoegd aangezien, behoudens een heel enkele uitzondering, er op de onderzoekdag geen urticaria aanwezig waren.

In de leeftijdsklassen 0-5 en 6-10 jr. zijn de gemiddelden slechts ongeveer 5% hoger dan voor de gehele controlegroep. Voor de 10-15 jarigen is het verschil echter veel groter, doch het betreft hier slechts 4 personen met 2 van dezelfde orde als de rest van de controlepersonen in die leeftijdsklasse en 2 uitschieters. In hoofdstuk 6 kom ik nog nader op de urticaria terug.

## g. Samenvatting in overzichtstabel

Eosinofilie van het perifere bloed, per  $\text{mm}^3$ , nuchter, direkt bij het ontwaken  
tussen 6.30 en 7.30 uur, in de maanden oktober en november 1956

Eosinophily of the periphere blood per  $\text{mm}^3$ , on empty stomach, directly after waking up,  
between 6.30 and 7.30 a.m. in october and november 1956

Leeftijd	Controle- groep	Astmatici	Huisgenoten	Urticaria in de belaste groepen	Urticaria in de controle- groep
Age	Control- group	Asthmatics	Housmates	Urticaria in the group of heredities	Urticaria in the control- group
0- 5 jr.	544,2 (58)	1102,7 (15)	615,3 (40)	905, - (13)	581,5 (7)
6-10 jr.	358,8 (83)	1165,9 (17)	532,5 (72)	840,3 (23)	380,2 (14)
11-15 jr.	302,8 (73)	847,9 (16)	406,7 (45)	538,5 (9)	633,9 (4)
16-20 jr.	205,4 (27)	1001,7 (10)	375,4 (13)	447,3 (4)	- (0)
> 20 jr.	225,2 (105)	665,9 (16)	2582,2 (92)	587,4 (10)	215,4 (3)

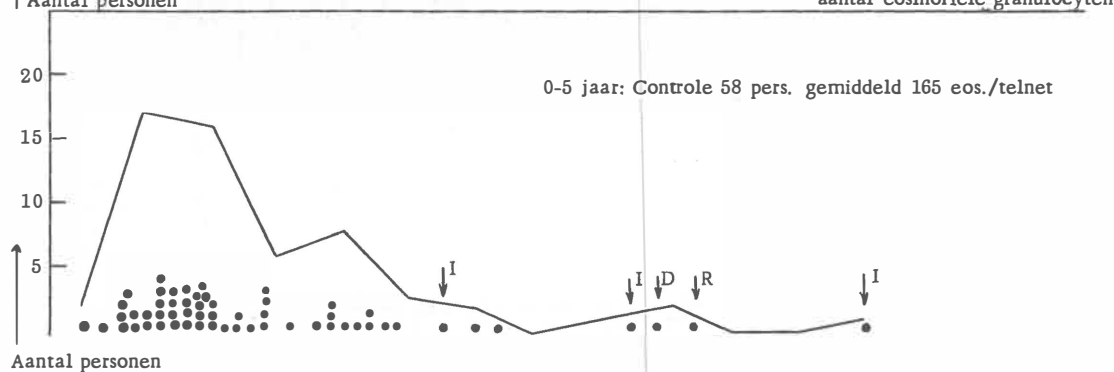
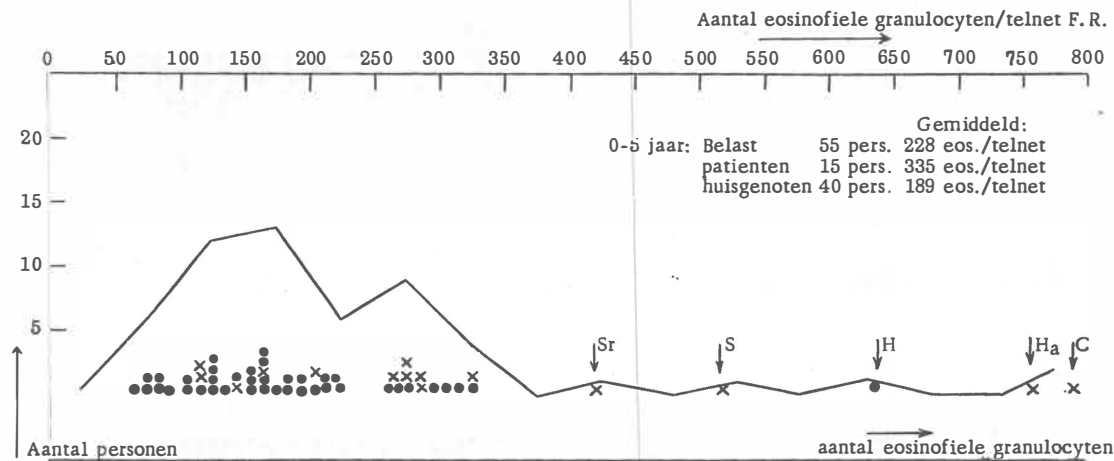
Tussen haakjes het aantal proefpersonen.

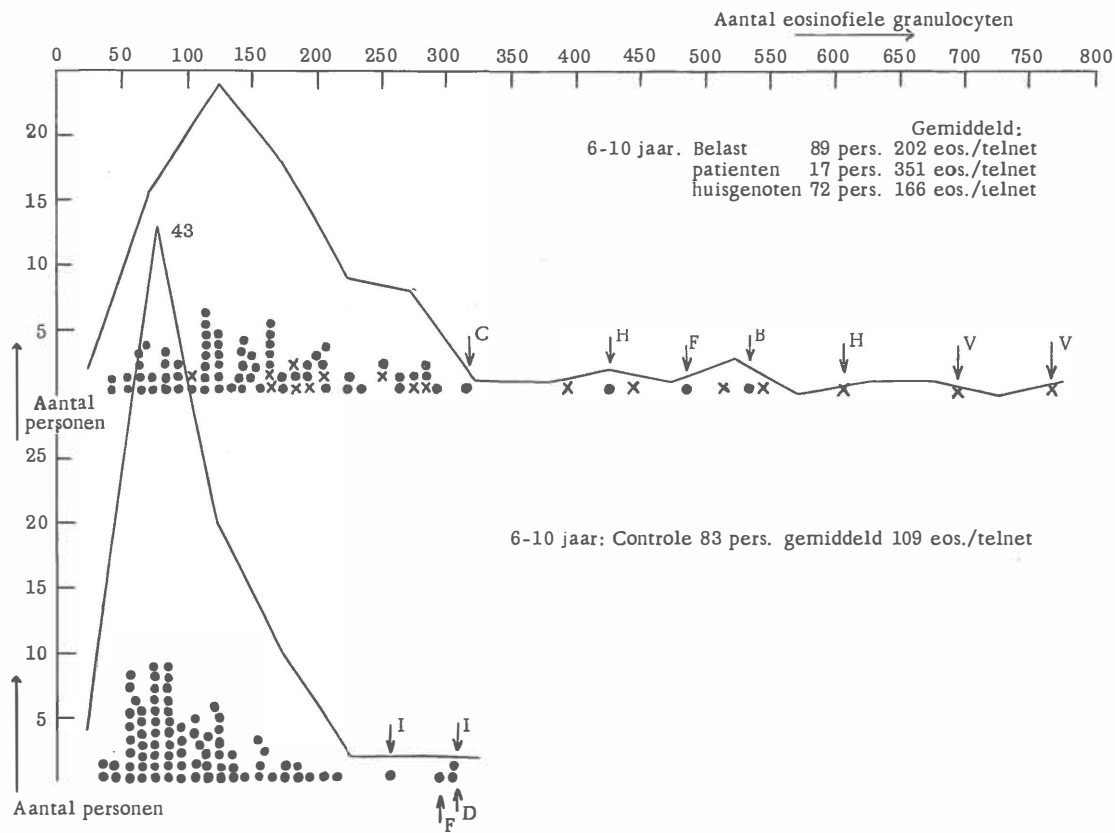
In parentheses number of experimental persons.

## § 2. Grafieken

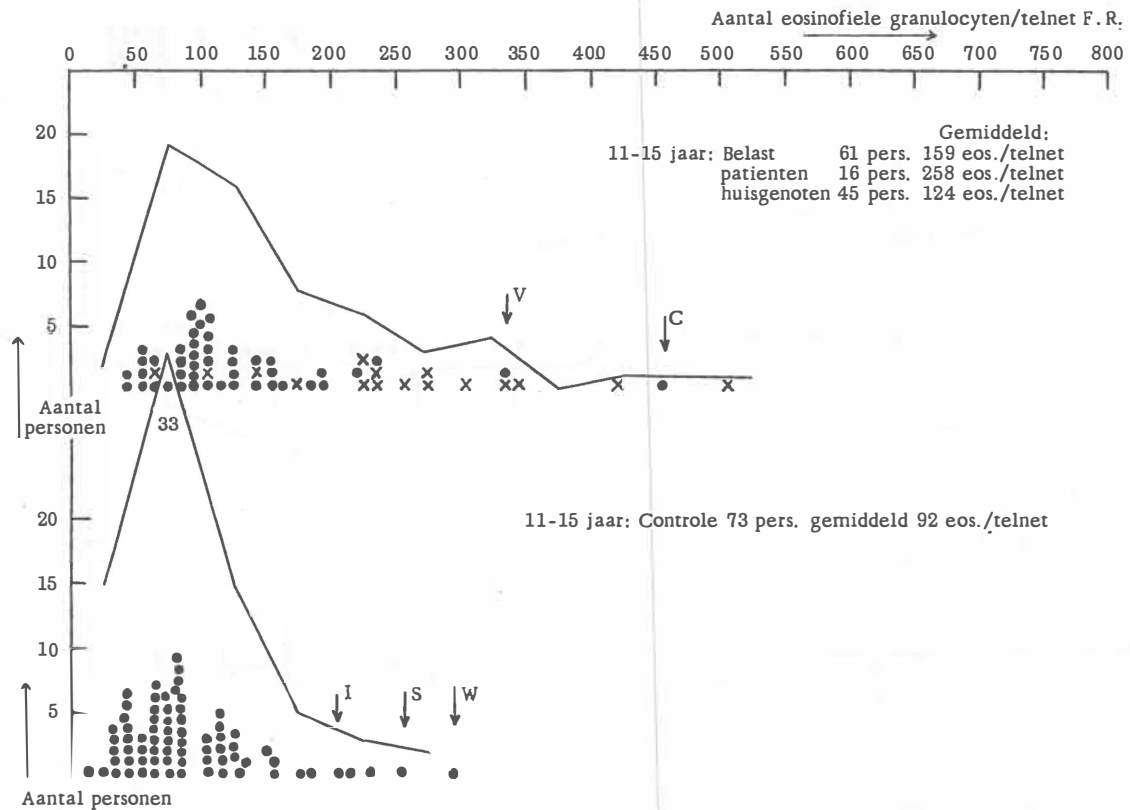
Vanwege het voor velen sneller en duidelijker spreken van grafieken dan van tabellen met cijfers, geef ik hier nog de gevonden waarden in grafieken uitgezet. Hierin is duidelijk de variatiebreedte in de verschillende groepen te zien. Er is geen rekening meer gehouden met de sekse, omdat bij de statistische bewerking bleek, dat deze niet van invloed is. De getallen in deze grafieken zijn die per telnet in de Fuchs-Rosenthal-telkamer, zoals die ook werden gebruikt voor de statistische bewerking. Eventuele onjuistheden worden namelijk groter bij omrekening tot het aantal cellen per  $\text{mm}^3$ . De vermenigvuldigingsfaktor voor deze omrekening, uitgaande van de inhoud van de telkamer van Fuchs-Rosenthal ( $3,2 \text{ mm}^3$ ), is bij de 10,5-voudige verdunning in de door ons gebruikte geijkte pipetten 3,28.

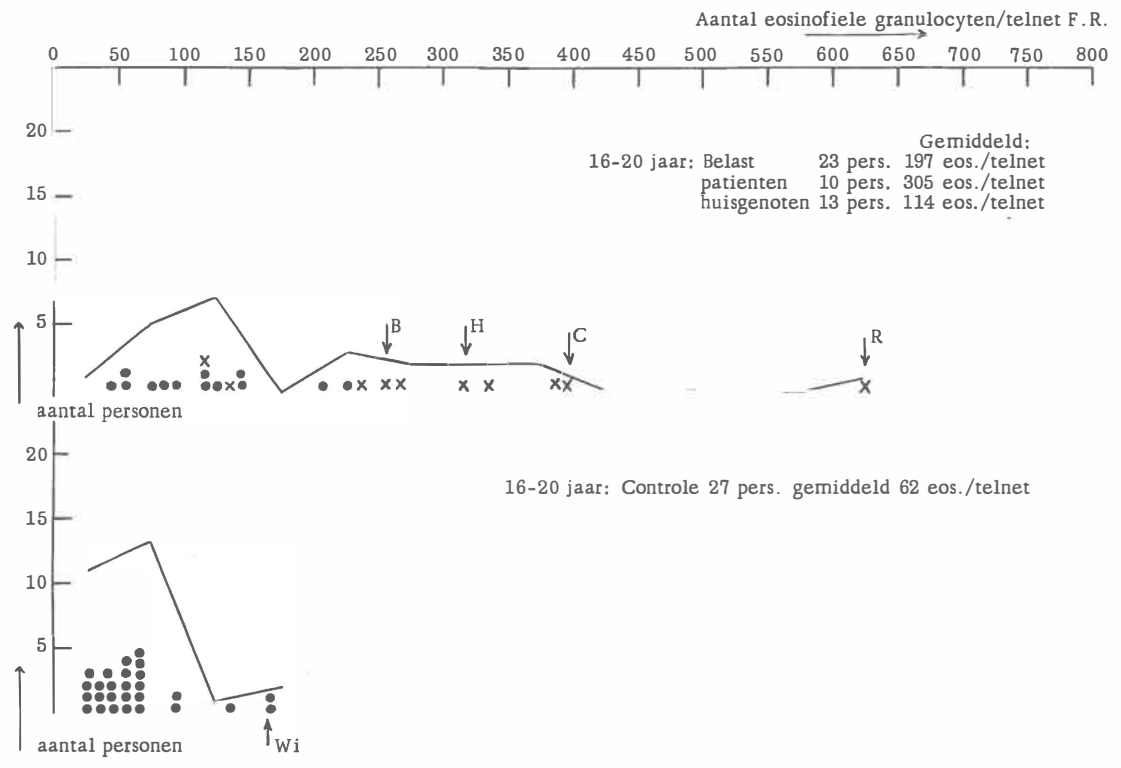
Het valt direkt op dat de probandi (x) verder naar rechts, naar een groter aantal, gelegen zijn dan de huisgenoten (●), terwijl de curve voor de controlepersonen in zijn geheel verder naar links is gelegen.

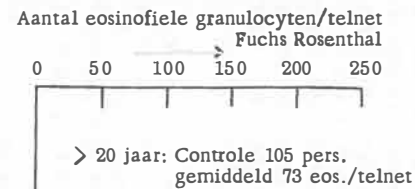
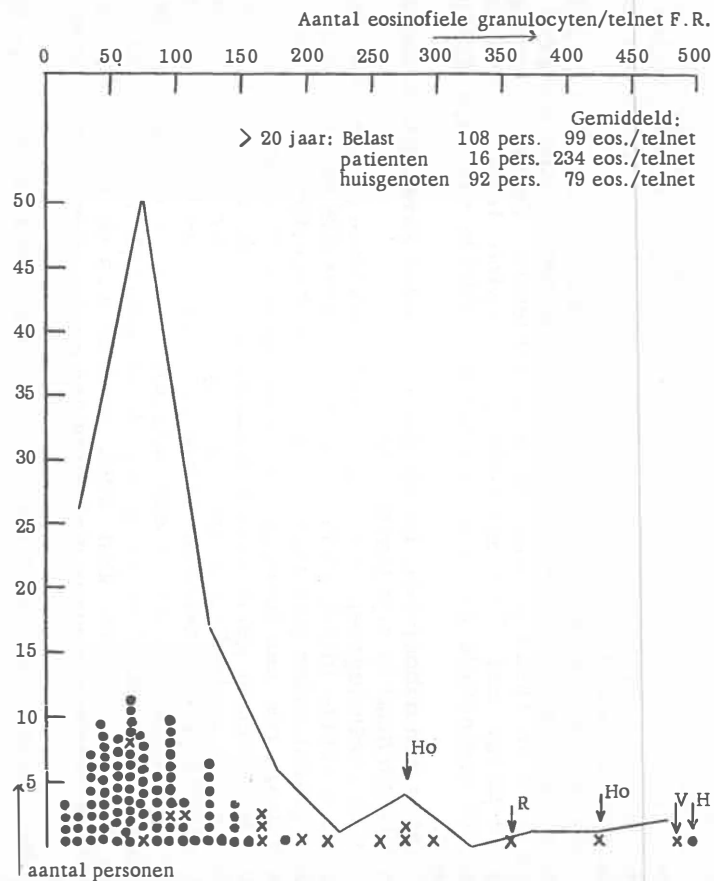












### § 3. *Enkele uitschieters*

Bij het bezien van de grafieken valt het op dat er in iedere leeftijdsgroep uitschieters zijn naar boven. In de belaste groep is dit meer het geval dan in de controlegroep en dan zijn het vaak patienten waarbij wij dit, gezien de tot hier gevonden waarden, zouden kunnen verwachten. Doch er zijn ook huisgenoten die opvallend hoog liggen met hun aantal eosinofiele granulocyten.

Bezien wij de curve voor de groep 0-5 jaar eens nader dan valt op een huisgenoot in het vakje voor 635 cellen in 1 telnet (Fuchs-Rosenthal).

Dit blijkt een 3-jarige jongen te zijn met 633 eosinofiele granulocyten, die in zijn 1ste jaar dauwworm, enige keren urticaria en een jaar geleden een astmatische bronchitis doorgemaakt heeft. In ditzelfde gezin (H No. 27) is de moeder (43 jr.) met 497 eosinofiele granulocyten per telnet de enige uitschietende huisgenoot in de curve voor volwassenen. Ook zij heeft, behalve het laatste jaar, herhaaldelijk astmatische bronchitis doorgemaakt en heeft een constitutioneel eczeem. Dit is een latente astmatica, die doordat zij toevallig (?) een jaar klachtenvrij was niet bij de patienten is gerekend.

In ditzelfde gezin is nog een 8-jarige jongen, met 423 eosinofiele granulocyten per telnet, een uitschieter in zijn leeftijdsklasse. Ook hij heeft vroeger al enige echte astma-aanvallen en dauwworm doorgemaakt.

De twee echte patienten in dit gezin behoren met 609 en 311 eosinofiele granulocyten per telnet in de desbetreffende jaargroepen 6-10 en 16-20 jr. ook tot de uitschieters. Verder is er nog een 9-jarige met 178 eosinofiele granulocyten, terwijl de vader met 78 eosinofiele granulocyten het gemiddelde van zijn groep heeft.

Dit is een dubbelzijdig belast gezin, 6 leden geven uitschieters en 1 is normaal in zijn jaarklasse.

In de controlegroep zijn in deze leeftijdsklasse (0-5 jr.) ook een aantal evidente uitschieters te zien. Die met 638 en 445 eosinofiele granulocyten per telnet blijken twee broertjes te zijn van 2 en 5 jaar, ook een broertje van 3 maanden zit hoog met 300 cellen. In ditzelfde gezin zijn 2 meisjes van 7 en 10 jaar die met 254 en 300 eosinofiele granulocyten per telnet tot de uitschieters bij de 6-10 jarigen behoren, en nog een jongen van 13 jaar die met 203 cellen in zijn groep een uitschieter is, 2 meisjes, en de ouders zijn normaal in hun groep. In dit gezin (I. No. 12) is niets van allergie bekend. Een week tevoren was de avond vóór de prikdag afgebeeld wegens plotseling een aantal „verkouden” kinderen.

Een week later was dit wel weer voorbij, doch opmerkelijk is dat in dit gezin (behalve 2 van de 3 meisjes 11-15 jr. die op een aparte kamer sliepen en die de week tevoren niet „verkouden” waren) alle andere 6 kinderen tot de uitschieters behoren in hun groepen. De reconvalescentieperiode van deze kinderen ging

blijkbaar gepaard met een duidelijke eosinofilie van het bloed.

De twee andere uitschieters in deze groep zijn een meisje van 3 jaar (R. No. 14) met 493 eosinofiele granulocyten per telnet, dat ik bij het prikken wat hangerig en verkouden vond (dit gezin is geheel astmavrij, doch er is allergie in de familie en één van de kinderen heeft urticaria gehad) en een meisje (D. No. 31) van 1 jaar met 465 eosinofiele granulocyten per telnet. Hiervan heb ik niets kunnen achterhalen dan dat er in het gezin twee kinderen zijn met recidiverende urticaria.

In de leeftijdsklasse 6-10 jaar is nog te bespreken in de controlegroep een meisje van 7 jaar (F. No. 10) met 290 eosinofiele granulocyten per telnet, dat in het gezin als enige hoog boven de anderen uitkomt. Als enig mogelijke reden kan ik opgeven dat bekend is dat dit kind zeer veel last van oxyures heeft. De laatste uitschieter in deze groep, een jongen van 10 jaar met 302 eosinofiele granulocyten per telnet (D. No. 27), bleek geregeld urticaria te hebben. Hij is de enige in dat gezin die boven de norm uitkomt.

Over enkele uitschieters in de leeftijdsklasse 6-10 jaar van de belaste groep zijn reeds opmerkingen gemaakt. Het meisje V. (No. 52) met 695 eosinofiele granulocyten per telnet was aanvankelijk ingedeeld als huisgenoot, doch bleek binnen 1 maand na het onderzoek een astmatische bronchitis te hebben, reden waarom zij tot de patienten werd gerekend. In datzelfde gezin is de vader astmapatient en met 481 cellen uitschieter in zijn groep, terwijl een broertje van 6 jaar, dat reeds jaren patient is, met 765 cellen uitschieter is in zijn groep. De oudste zoon (12 jaar) is met 339 eosinofiele granulocyten ook een uitschieter in zijn groep, doch hij is tot dusver geheel klachtenvrij.

Van de andere huisgenoten-uitschieters in deze groep is bekend dat het meisje van 9 jr. (B. No. 47) met 534 eosinofiele granulocyten een latente astmatica is geweest, want zij heeft een jaar later haar eerste aanvallen gekregen. In datzelfde gezin behoort de oudste jongen (17 jaar) met 258 eosinofiele granulocyten ook tot de uitschieters. Tenslotte nog de 8 jarige jongen (F. No. 18) met 486 eosinofiele granulocyten per telnet, waarvan alleen bekend is dat zijn moeder een zeer ernstige astmapatiente is.

In de belaste leeftijdsklasse 11-15 jaar valt nog op een jongen van 13 jaar (C. No. 40) met 454 eosinofiele granulocyten per telnet. Hij is zelf geheel klachtenvrij, doch hij heeft 2 broers met astma, die elk uitschieters zijn in hun jaarklasse met resp. 789 en 394 eosinofiele granulocyten (0-5 en 16-20 jr.) en nog een zusje van 6 jaar met 314 eosinofiele granulocyten hetgeen ook ver boven het gemiddelde ligt.

In de belaste groep 0-5 jr. valt nog op als uitschieter het meisje (S. No. 4) van 2 jaar met 518 eosinofiele granulocyten per telnet. Zij heeft evenals haar zusje van 5 jaar (289 eosinofiele granulocyten per telnet) de laatste tijd frekwent astma-aanvallen. Beiden waren op de dag van het prikken niet benauwd, binnen een week hadden zij echter weer een aanval. Verder is er nog het

jongetje (S. No. 21) van 2 jaar met 470 eosinofiele granulocyten per telnet, hij is dubbelzijdig belast (4 van de 7 kinderen hebben meer dan 10% eosinofiele granulocyten meer dan het gemiddelde voor hun jaarklasse, 2 hebben er astma, alle 7 urticaria).

Tenslotte het jongetje (H. No. 39) van 5 jaar met 757 eosinofiele granulocyten per telnet. Hij heeft een ruwe huid, constitutioneel eczeem, 4 andere kinderen hebben dit ook gehad, een ander heeft astma (17 jr., 231 eosinofiele granulocyten per telnet).

In de groep > 20 jaar is het meisje (H. No. 30) van 21 jr. met 429 eosinofiele granulocyten per telnet een uitschieter. Zij heeft ieder voor- en najaar astmatische bronchitis en daartussen akute aanvallen. Een zuster (24 jr.) met 273 eosinofiele granulocyten per telnet heeft ook astma. Verder is er nog een zusje (15 jr.) met 220 en een zusje (9 jr.) met 117 eosinofiele granulocyten per telnet. Drie van de vier kinderen zijn hier uitgesproken hoog.

In de controlegroep zijn ook nog enkele opvallende uitschieters aanwezig, waar een verklaring voor kan worden gegeven.

In de leeftijdsklasse 11-15 jaar bleek het meisje (W. No. 8) van 11 jr. met 294 eosinofiele granulocyten per telnet 2 dagen na het bloed afnemen „ziek te zijn”. Haar vader is met 173 eosinofiele granulocyten per telnet een uitschieter bij de volwassenen. Hij ontkent astma, doch is m.i. allergisch in brede zin daar hij m.i. lichte bronchusdeformaties moet hebben en reageert op sherry wanneer hij tevoren bier heeft gebruikt.

In dezelfde jaarklasse had het 11 jarige meisje (S. No. 44) met 251 eosinofiele granulocyten per telnet de laatste weken urticaria. In dat gezin is nog een kind met urticaria in de anamnese, zonder eosinofilie. Verder zijn er geen bijzonderheden.

In de leeftijdsklasse 16-20 jr. heeft het 18 jarige meisje (W. No. 32), met 165 eosinofiele granulocyten per telnet, de avond tevoren een tafeltenniswedstrijd gespeeld. Zij is voor zover bekend de enige van de proefpersonen die het voorschrift van rust de avond te voren heeft overtreden.

De hoogste uitschieter bij de volwassenen is de 27 jarige jongeman (K. No. 30) met 219 eosinofiele granulocyten per telnet, waar ik geen verklaring voor heb. Alle andere kinderen en de vader zijn onder het gemiddelde. De moeder is met 99 eosinofiele granulocyten daarboven. Zij heeft zelf geen astma of allergie in de anamnese, doch een broer van haar heeft waarschijnlijk astma gehad.

Het blijkt dat bij analyse van de uitschieters meestal een verklaring kan worden gevonden. In de controlegroep zijn 6 leden van één gezin, waarbij 1 week tevoren het onderzoek niet plaats kon vinden wegens „verkoudheden”, allen tot uitschieters geworden. Hier is een duidelijke reconvalescentie-eosinofilie aanwezig. Opvallend is dat vaak meer leden van hetzelfde gezin in de verschillende jaarklassen tot de uitschieters behoren. Speciaal bij een gezin met dubbelzijdige belasting is dit zeer opvallend (gezin H. No. 27 5 van de 5 kinderen zijn uitschieters). Een ander dubbelzijdig belast gezin (R. No. 31) heeft 3 kinderen; een

meisje van 16 jaar is met 624 eosinofiele granulocyten per telnet veruit de hoogste in haar jaarklasse en een dochter van 24 jaar, een astmatica, is met 354 eosinofiele granulocyten per telnet een uitschieter bij de volwassenen. Het 3de kind, een zoon van 26 jaar, die dauwworm heeft gehad, doch astmavrij is, heeft 62 eosinofiele granulocyten per telnet.

Ook de leden van de andere dubbelzijdige belaste gezinnen liggen als regel hoog (aangehouden is meer dan 10% boven het gemiddelde van hun jaarklasse).

Bezien wij deze groep afzonderlijk dan blijkt de eosinofilie in ieder dubbelzijdig belast gezin hoog te zijn (bij 70% van de kinderen). Bij 41% is de astma reeds tot uiting gekomen, terwijl bij meer dan 65% allergie moet worden aangenomen.

Gezin	Kinderen	Eosinofilie	Reeds astma	Allergie
H. No. 27	5	5	4	5
R. No. 31	3	2	2	3
H. No. 15	4	2	2	2
K. No. 22	5	5	1	2
B. No. 23	6	2	1	1
C. No. 40b	2	2	1	1
B. No. 19	2	2	1	1
S. No. 21	7	4	2	7
	34	24 (70%)	14 (41%)	22 (65%)

Bij het nagaan hoe deze verhoudingen liggen bij de 1-zijdig en anamnestic 0-zijdig belaste kinderen blijkt dat er 41 gezinnen 1-zijdig belast zijn met 184 kinderen. Hiervan hebben 117 een eosinofilie (meer dan 10% boven het gemiddelde van de controlegroep), bij 46 komt astma voor en bij minstens 82 allergie. Van de 20 kinderen uit 5 gezinnen, waar bij ouders, grootouders, ooms en tantes niets van astma bekend is blijken er 14 eosinofilie te hebben, 7 astma en minstens 8 allergie. (astma, hooikoorts, rhinitis vasomotorica, dauwworm, urticaria).

Er zijn, daar het hier voornamelijk kinderen tot 16 jaar betreft, zeker nog latente astmatici in deze groepen aanwezig, terwijl ook de allergie te laag is opgegeven, wegens het ontbreken van gegevens over voedselallergie.

Ter vergelijking zijn in onderstaande tabel ook de getallen van de controlegroep opgegeven onder aftrek van de verklaarde, niet op allergie berustende, uitschieters.

	Gezinnen	Kinderen	Eosinofilie > 10% > controle	Astma bekend	Allergie bekend
2 zijdig belast	8	34	24 (70%)	14 (41%)	22 (65%)
1 zijdig belast	41	184	117 (63%)	46 (25%)	82 (45%)
0 zijdig belast	5	20	14 (70%)	7 (35%)	8 (40%)
Totaal	54	238	155 (65%)	67 (28%)	112 (47%)
Controlegroep	49	252	66 (22%)	-	29 (12%)

Influence of heredity (for comparison the controlgroup)

#### § 4. *Suppl. Gevangenisonderzoek*

Om de invloed van het opstaan en ontbijten na te gaan werd op twee achtereenvolgende dagen, 's morgens tussen 7. - en 7.15 uur, van 26 cellulair slapende mannelijke gevangenen bloed afgenomen. Van hen waren er 13 nuchter en nog in bed. De andere 13 waren een half uur eerder gewekt, opgestaan en hadden reeds ontbeten.

Wij krijgen hierbij het volgende schema:

	dag 1	dag 2
nuchter	a	b
ontbeten	c	d

Achttien van de 26 personen bleken nuchter hogere waarden te hebben, één beide dagen hetzelfde aantal en de resterende 7 ver- toonden een stijging na opstaan en ontbijten.

De gemiddelde waarden zijn:

1ste dag	groep a	nuchter	276,8	variatie	68,9 - 577,3
1ste dag	groep c	ontbeten	200,7	variatie	68,9 - 662,6
2de dag	groep b	nuchter	182,0	variatie	91,8 - 328,0
2de dag	groep d	ontbeten	219,7	variatie	75,4 - 367,4

Hierin zijn a en d en ook b en c dezelfde personen.

Op de eerste dag is het gemiddelde van de nuchtere groep a hoger dan van c. Doch op de 2de dag is de niet nuchtere groep d gemiddeld hoger dan b. Dit zou aan de samenstelling van de groepen kunnen liggen. Uit de groep van aanvankelijk 30 vrijwilligers werden echter alleen de cijfers van 26 astmavrije personen gebruikt. Een leeftijdsverschil blijkt bij deze volwassen mannen geen effect te geven.

Bij de bespreking van de statistische bewerking van deze cijfers kom ik hier op terug.

Voorlopig zou de indruk zijn dat, aangezien bij 18 van de 26 proefpersonen (zie tabel achterin) na opstaan en ontbijten een daling optreedt, er een aanwijzing van effect moet zijn, indien er geen storend dageffect is. Als er geen ontbijt- en opstaaneffect zou zijn zou er een dageffect moeten zijn, omdat het daggemiddelde voor de beide groepen op de 2de dag lager ligt dan op de eerste dag.

Dit wordt hier zo gesteld om duidelijk tot uiting te laten komen welke fouten gemaakt kunnen worden bij vergelijking van rekenkundige gemiddelden bij groepen met zulk een variatiebreedte. Het is niet mogelijk zonder statistische bewerking hier enigszins betrouwbare conclusies uit te trekken.

Bij het splitsen van de 26 tweemaal onderzochte personen in jaarklassen van 10 jaar blijkt er geen leeftijdseffect te bestaan.



Leeftijd	Aantal waarnemingen	Gemiddeld aantal eos./mm <sup>3</sup>	Variatie breedte
Age	Number of observations	Mean number of eosinophils per mm <sup>3</sup>	Range
20-30 jr.	24	211,3	75,4 - 662,6
30-40 jr.	20	235,4	68,9 - 492,0
40-55 jr.	8	203,4	68,9 - 367,4

Influence of age, grown males, empty stomach, 7. - a. m.

In vergelijking met de reeds eerder genoemde cijfers zijn deze getallen van dezelfde orde als voor de normalen (controlegroep 225,2) en de volwassen huisgenoten. (welke voor een groot deel immers ook tot de normalen mogen worden gerekend 258,2, dit laatste gemiddelde is iets opgetrokken door enkele latente astmatici).

## Hoofdstuk 6

## STATISTISCHE BEWERKING EN BESPREKING

§ 1. *Inleiding*

In hoofdstuk 5 werden de uitkomsten van het onderzoek vermeld; ingedeeld naar de groep (belast of controle), sekse, leeftijd en periode van onderzoek. De rekenkundige gemiddelden van de aantallen eosinofiele granulocyten in het bloed zijn telkens met de variatiebreedten van deze aantallen in tabellen vermeld. Door de grote variatiebreedte van deze getallen heeft het weinig waarde een eenmaal bij een proefpersoon gevonden aantal te vergelijken met het rekenkundig gemiddelde van de groep, waarin de proefpersoon thuishoort. Zo is het ook met de vergelijking van de gemiddelde waarden onderling. De zgn. uitschieters hebben vooral in een kleine reeks waarnemingen een onevenredig grote invloed. Bij een vergelijking van steekproeven met behulp van de toets van Wilcoxon is dit veel minder het geval. Alvorens de uitkomsten van deze Wilcoxon-toetsen, ten behoeve van deze studie verricht door het Mathematisch centrum te Amsterdam, te bespreken, geven wij in navolging van en onder verwijzing naar RÜMKE (1953) een beknopte uiteenzetting over statistische toetsen in het algemeen:

„De exactheid, die door toepassing van statistische onderzoekingsmethoden wordt ingevoerd, bestaat daaruit, dat men de kans kan bepalen, dat een bepaalde uitspraak, onder bepaalde omstandigheden op grond van bepaalde gegevens gedaan, foutief is. Men kan nu zelf nauwkeurig bepalen, met welke kans men genoeg wil nemen, dat de uitspraak fout is, of anders gezegd, welke onbetrouwbaarheid van de uitspraak men aanvaardbaar acht. Men dient zich er van bewust te zijn, dat de vaststelling van een onbetrouwbaarheidsdrempel op een subjektieve keus berust. De statistische beoordeling van ons waarnemingsmateriaal berust steeds op het toetsen van een hypothese. In het volgende zullen wij de te toetsen hypothese met  $H_0$  en de juiste hypothese met  $H_1$  aangeven. Van deze twee is  $H_1$  onbekend (anders is er niets meer te toetsen), terwijl  $H_0$  bekend is; het is echter niet bekend of  $H_0$  juist of onjuist is. Het toetsen van  $H_0$  op grond van gegeven waarnemingsmateriaal kan nu tot tweeërlei resultaat leiden: verwerping van  $H_0$  (onder een bepaald voorbehoud, de onbetrouwbaarheid) of niet verwerping daarvan. Dit laatste houdt in het algemeen niet in, dat  $H_0$  de enige hypothese is, die niet verworpen kan worden, zodat men niet verwerpen niet gelijk kan stellen met aanvaarden. In het algemeen zal men de te toetsen hypothese  $H_0$  zó trachten te

kiezen, dat verwerping van  $H_0$  een voor het betreffende onderzoek belangrijkere conclusie is dan niet verwerping".

In het bijzonder houdt bij de toets van Wilcoxon de zgn. nulhypothese  $H_0$  in, dat de beide te vergelijken steekproeven  $x_1, x_2, \dots, x_m$ , resp.  $y_1, y_2, \dots, y_n$ , - die verschillend van grootte kunnen zijn - uit eenzelfde populatie afkomstig zijn, echter wel uit populaties die eenzelfde statische verdeling bezitten. Bij verwerping van  $H_0$  zal men dus besluiten dat de steekproeven uit de verschillend verdeelde populaties afkomstig zijn. De toets is vooral gevoelig voor verschillen van de populatiegemiddelden, en wordt dan ook in hoofdzaak voor het opsporen hier van gebruikt.

In de navolgende tabellen is in de 8ste kolom de overschrijdingskans  $k$  van het Wilcoxon-quotient opgenomen. Het is gebruikelijk een waarde  $k < 0,05$  significant te noemen. Hoe kleiner  $k$  des te onwaarschijnlijker dat er geen reëel verschil tussen de beide populatiegemiddelden aanwezig is. Als nulhypothese werd dus genomen: geen effect, geen verschil in verdeling tussen de te vergelijken steekproeven. Behalve met de indeling voor de onderzochte personen in niet-belast (controle), patient en belast, die het laatste jaar vrij was van verschijnselen (waaraan later nog een andere indeling in astmapatienten in ruimere zin en gezonde belasten werd toegevoegd), werd bij de groepering van de waarneming ook nog rekening gehouden met: sekse, leeftijd, tijd van het onderzoek en het al of niet aanwezig zijn van urticaria. Elk van deze factoren kan in twee of meer trappen voorkomen. De afzonderlijke trappen werden ter bekorting door een hieronder aangegeven systeem van letters aangeduid.

Ter toelichting van de tabellen diene het volgende:

Kolom 1 vermeldt de vergeleken groepen

kolom 2/3 vermeldt de splitsing naar kenmerken

$m$  = grootte eerste (in 1 genoemde) steekproef

$n$  = grootte tweede (in 1 genoemde) steekproef

$p$  = 1, 2; er is  $p$ -zijdig getoetst

$W$  = Wilcoxongrootheid (gereduceerd)

$q$  = Wilcoxonquotient  $\frac{|W| - 1}{\sigma}$

$\sigma$  = spreiding van  $W$  (resp. van  $T$ )

$k$  =  $p$ -zijdige overschrijdingskans („signifikant” als  $k < 0,05$ )

$k^-$  = bij eenzijdig toetsen mogelijke overschrijdingskans in tegen-gestelde richting.

n. s. = niet significant ( $k, q$  alleen in tabel vermeld als  $k < 0,05$ )

$<$  = kleiner dan

$\ll$  = veel kleiner dan

$\sim$  = van dezelfde orde van grootte

$S$  = symmetrietoets van Wilcoxon (in dit geval is  $q = \frac{|W| - 1}{\sigma}$ )

$*$  = geen significant effect, doch wel in de verwachte richting ( $\bar{W} > 0$ )

Waar geen getal is ingevuld wordt een bovenstaand getal aangehaald. (dit geldt *niet* voor kolom 7).

g = groep

0 = controle

1 = belast (huisgenoten, in gezin astma in ruimere zin)

2 = patient (laatste jaar klachten)

3 = belast, geen astma, hooikoorts of dauw-worm gehad

4 = belast, nu of vroeger astma, hooikoorts, of dauwworm gehad

s = sekse

0 = vrouw

1 = man

l = leeftijd

0 = 0 t/m 5 jaar

1 = 6 t/m 10 jaar

2 = 11 t/m 15 jaar

3 = 16 t/m 20 jaar

4 = ouder dan 20 jaar

t = tijd van het onderzoek

0 = 25-9-56 18-10-56

1 = 27-10-56 - 29-11-56

u = urticaria

0 = geen urticaria

1 = vroeger urticaria

2 = laatste jaar urticaria

 $\bar{x}$  = gemiddelde eerste steekproef $\bar{y}$  = gemiddelde tweede steekproefAls  $W < 0$  bij eenzijdige toetsen (dus: tegen de verwachting), zijn de gemiddelden  $\bar{x}$ ,  $\bar{y}$  vermeld.

## § 2. Invloed van sekse

Tested groups	Vergeleken groepen		Splitsing naar kenmerken		Grootte 1ste steekproef	Grootte 2de steekproef	1 of 2 zijdig getoetst	Wilcoxon-quotient	Overschrijdingskans	Remarks
s	g	l	m	n	p	q	k			
1	0	0	16	16	2		n. s.			
		1	23	21						n. s.
		2	18	18						n. s.
		3	6	10						n. s.
	1	4	21	20						n. s.
		0	13	11						n. s.
		1	20	21						n. s.
		2	13	16						n. s.
		3	5	5						n. s.
		4	22	21						n. s.
	2	0 t/m 4								n. s.
										n. s.
oudste per gezin										

Invloed sekse op het aantal eosinofiele granulocyten in het bloed.

Influence of sex on number of eosinophils.

Bij vergelijking van de invloed van de sekse blijkt er geen significant verschil in het aantal eosinofiele cellen in het perifere bloed te bestaan.

Vergeleken werd zowel in de controlegroep (0) als in de belaste groep zonder de patienten (1), telkens in de verschillende leeftijdsklassen. Ook in de patientengroep (2) waarbij telkens de oudste per gezin werd genomen, bleek dit niet significant te zijn.

Deze laatste toets is m. i. niet bewijzend, omdat hier personen uit verschillende leeftijdsklassen bij betrokken zijn. Wij zagen immers reeds in hoofdstuk 5 dat daardoor grote verschillen kunnen optreden. Het aantal patienten (74) is echter te klein om ook nog naar sekse te splitsen in, kleinere, leeftijdsgroepen. De verschillen zouden dan wel zeer groot moeten zijn, om in zo'n kleine reeks nog enig houvast te bieden.

Ook werd nog, zowel in de controle- als in de belaste huisge-notengroep, nagegaan een eventueel verschil bij de ouders in oktober en in november. Ook bij deze test blijkt er bij mannen en vrouwen geen significant verschil in aantal eosinofiele granulocyten aanwezig te zijn.

Vergeleken groepen	Splitsing naar kenmerken		Grootte 1ste steekproef	Grootte 2de steekproef	1 of 2 zijdig getoetst	Wilcoxon-quotient	Overschrijdingskans	
Tested groups	Division to marks of identification		Size first random	Size second random	Tested in 1 or 2 directions	Wilcoxon-quotient	Level of significance	Remarks
s	g	t	m	n	p	q	k	Opmerkingen
0/1	0	0	21	20	2		n. s.	ouders
	1	1	28	26			n. s.	ouders
	1	0	24	22			n. s.	ouders
	1	1	19	20			n. s.	ouders

Vergelijking sekse-invloed in oktober en november bij de ouders.

Comparison influence of sex in october and november (parents).

#### Conclusie:

Er blijkt geen significant verschillend aantal eosinofiele granulocyten in het bloed voor te komen bij mannen en vrouwen. Dat wil zeggen dit is in onze proefreeks niet aantoonbaar. Op grond van klinische gegevens heeft het zin deze uitslag te toetsen aan gróter materiaal. Toename van de hypofyse-bijnieraktiviteit in de puberteit en allergieverschil bij verschil in sekse deden ons verschil in eosinofilie verwachten in de belaste groep \*).

\*) T. z. t. wordt dit in samenwerking met het Mathematisch Centrum nader uitgewerkt en gepubliceerd.

## § 3. Invloed van leeftijd

## a. Algemeen

Bij vergelijking van het aantal eosinofiele cellen in de verschillende leeftijdsklassen, in controle-, huisgenoten- en patientengroep komen zeer merkwaardige verschillen aan het licht.

Voor patienten (het laatste jaar nog klachten) was de groep, onderverdeeld in jaarklassen te klein om na te gaan of mogelijk vóór de puberteit de jongens en in de puberteit de meisjes meer eosinofiele granulocyten in circulatie hebben. Het zou interessant zijn dit te weten in verband met het vóór de puberteit bij jongens 2-3 maal zoveel voorkomen van astma als bij meisjes, terwijl daarna de meisjes overheersen.

Vergeleken groepen	Splitsing naar kenmerken	Groote 1ste steekproef	Groote 2de steekproef	1 of 2 zijdig getoetst	Wilcoxon-quotient	Overschrijdingskans	
Tested groups	Division to marks of identification	Size first random	Size second random	Tested in 1 or 2 directions	Wilcoxon-quotient	Level of significance	Remarks
1	g	m	n	p	q	k	Opmerkingen
4/3	0	33	16	1	0,66	n. s.	$\bar{x} = 68; \bar{y} = 61; \bar{k} = 0,25$
	1	43	10		1,84	0,033	
	2	13	9		1,91	0,028	
4/2	0	25	24			n. s. *)	
	1	29	25		2,27	0,012	
	2	14	12		1,75	0,04	
4/1	0	25	24		2,93	0,002	
	1	27	27		4,35	$< 10^{-4}$	
	2	14	13		2,04	0,02	
4/0	0	25	24		3,87	$\sim 10^{-4}$	
	1	31	22		18,2	$\ll 10^{-4}$	
	2	13	11			n. s. *)	
3/2	0	16	24		2,29	0,011	$\bar{x} = 310; \bar{y} = 256; \bar{k} = 0,21$
	1	10	20			n. s. *)	
	2	9	15		0,81	n. s.	
2/1	0	33	33		2,14	0,016	S
	1	22	24		3,03	0,001	
	2	15	14			n. s. *)	
1/0	0	30	30		2,07	0,019	S
	1	26	22		1,66	0,049	
	2	14	12		0,18	n. s.	

Invloed leeftijd op het aantal eosinofiele granulocyten in het bloed.  
Influence of age on number of eosinophils.

De indruk, dat er een reëel verschil in aantal eosinofiele granulocyten in de verschillende leeftijdsklassen zou bestaan, gezien

de tabellen met berekening van de gemiddelden in hoofdstuk 5, wordt hier bevestigd.

Wat de invloed van de leeftijd betreft werden 21 éézijdige toetsen verricht, teneinde na te gaan of het aantal eosinofiele granulocyten stelselmatig met de leeftijd afneemt. Dit betreft 19 maal de steekproeftoets van Wilcoxon en 2 maal de symmetrietoets van Wilcoxon (deze laatste om grotere steekproeven te kunnen vergelijken). Van deze 21 toetsen waren er 14 significant ( $k < 0,05$ ), waarvan 5 zelfs sterk significant ( $k < 0,002$ ). Van de 7 niet-signifikante viel het verschil van beide steekproeven 4 maal uit in de verwachte richting; er bleven 3 toetsen over waarin het resultaat tegengesteld was aan de verwachting:

Dit waren de toetsen:

$$\begin{aligned} 1 &= 4/3, & g &= 0 \\ 1 &= 3/2, & g &= 2 \\ 1 &= 1/0, & g &= 2 \end{aligned}$$

Geen van deze toetsen was „signifikant” in de „verkeerde” richting, integendeel, onder de nulhypothese dat er geen leeftijdseffekt bestaat was de overschrijdingskans bij toetsen in de „verkeerde” richting altijd nog resp. 25%, 21% en 43%, zodat hieruit geen enkel argument voor een tegengesteld leeftijdseffekt en ten hoogste van een ontbrekend leeftijdseffekt zou kunnen worden getrokken. Omdat 2 van de betreffende toetsen een vrij klein aantal personen betreffen, nl. 24 en 26, en deze drie toetsen bovendien verschillende groepen en verschillende leeftijden betreffen, doen de uitkomsten aan het algemene resultaat nauwelijks iets af.

#### b. Controlegroep

Bezien wij de gegevens over de controlegroep uit hoofdstuk 5 en die van de statistische bewerking naast elkaar, dan vallen enkele bijzonderheden op, die nader worden besproken. Bij de statistische bewerking van leeftijdseffekt werden de seksen gepoold, omdat dit, gezien de conclusie van het voorgaande (hoofdstuk 6, § 2) geen verschil zal veroorzaken en de reeksen hierdoor groter worden.

In de onderstaande tabel is verwerkt het aantal eosinofiele granulocyten per proefpersoon (geteld in 1 telnet in een telkamer van Fuchs-Rosenthal). (In de tabellen van hoofdstuk 5 zijn deze omgerekend in aantal per  $\text{mm}^3$ ).

Voor de uitvoering van de Wilcoxontest werden niet alle hierin betrokken personen genomen, alleen telkens de oudste per gezin in iedere jaargroep, om onafhankelijke grootheden te houden. (Door meer leden uit 1 gezin per groep te nemen maken eventuele familie-invloeden de getallen tot niet onafhankelijke waarnemingen). De oudste werd genomen omdat, gezien de daling bij toenemende leeftijd (althans tot 15 jaar), hierdoor de uitkomst zeker niet in de richting van een vooropgezette bedoeling verschil te willen vinden, werd verschoven.

Vergeleken leeftijd	Aantal personen	Totaal aantal eos.	Rekenkundig gemiddelde per telnet	Grootte steekproeven	Wilcoxon-quotient	Over-schrijdingskans	Opmerkingen
Tested age	Number of persons	Total number of eosinophil leukocytes	Arithmetical mean per countingnet	Size randoms	Wilcoxon-quotient	Level of significance	Remarks
0 - 5 (0)	58	9624	165,9	30	2,07	0,019	S
6 - 10 (1)	83	9079	109,6	30			
6 - 10 (1)	83	9079	109,6	33	2,309	0,010	
11 - 15 (2)	73	6742	92,6	33			
11 - 15 (2)	73	6742	92,6	24	2,29	0,011	
16 - 20 (3)	27	1691	62,6	16			
16 - 20 (3)	27	1691	62,6	16	0,66	n. s.	$\bar{x} = 68; \bar{y} = 61;$ $k = 0,25$
20 (4)	105	7209	68,7	33			

Vergelijking van het aantal eosinofiele granulocyten in de verschillende leeftijdsklassen in de controlegroep

Comparison of number of eosinophils in various groups of age in the control group

Het blijkt dat er bij normale personen tot omstreeks 16 jaar een daling van het aantal eosinofiele cellen in het perifere bloed optreedt. In de leeftijdsklasse 3 (16-20 jr.) komt gemiddeld zelfs een kleiner aantal eosinofiele cellen voor dan bij volwassenen (klasse 4) 62,6 tegen 68,7 per telnet, doch dit is niet statistisch significant.

De spreiding van het aantal eosinofiele cellen per persoon in de groep 16 t/m 20 jr., variërend per telkamer van 21-215 tegen 17-219 bij de volwassenen ontloopt elkaar merkwaardig weinig.

Om bij vergelijkingen van klasse 4 (> 20 jr.) met klasse 2 (11 t/m 15 jr.) met resp. 105 en 73 personen, blijkt er aan de gemiddelden van 68,7 en 92,2 eosinofiele cellen per telnet statistisch (nagegaan oudste per jaarklasse) geen reëel verschil ten grondslag te liggen.

Aangezien aanvankelijk moeilijk kon worden aangenomen dat er tussen 16-20 jr. eerst een daling en daarna weer een stijging in het aantal eosinofiele cellen zou optreden, werd ten onrechte aangenomen dat, hoewel het gemiddelde tussen de leeftijdsklassen 2 en 3 in groep 0 sterk uiteenlopen, nl. 92,2 tegen 62,6, er ook hierin geen reëel verschil zou bestaan.

Het verschil in variatie 11-314 tegen 21-215 geeft een verklaring voor het verschil in gemiddelde, er zijn ook geen grote uitschieters in deze groepen. Bij de Wilcoxontest, alleen oudste uit het gezin in de groep blijkt echter dat er toch wel een reëel effect aan het gevonden verschil ten grondslag moet liggen. De overschrijdingskans is immers slechts 1,1%. Het feit dat klasse 3 slechts 27 personen telt, terwijl de andere veel groter zijn, is min of meer een gevolg van de opzet van het onderzoek. Uitgaande van personen in gezinsverband was er geen andere verhouding



te krijgen, daar bij het opnemen van gezinnen met meer personen in deze leeftijdsklasse vaak die onder de 10 jaar weer ontbraken.

Aan het veel kleiner verschil in gemiddelde per telnet, 109,6 tegen 92,2 tussen de leeftijdsklassen 1 en 2 in groep 0 (controle-groep) blijkt statistisch ook een reëel effect ten grondslag te liggen.

Deze berekening werd als volgt uitgevoerd:

Onder de 49 controlegezinnen was de kinderbezetting van de leeftijdsklassen 1/2 als volgt:

Aantal kinderen groep 2	1	0	1	2	3	4	Aantal kinderen groep 1 $1 = (6/10)$ $2 = (11/15)$
	2	0	4	2	5	2	
	0	4	2	5	2	0	
	1	1	3	5	3	1	
	2	1	5	4	3	0	
	3	1	2	3	2	0	
	4	0	0	2	0	0	

Er waren dus 45 gezinnen met tenminste 1 kind in een van de groepen 1/2; 33 gezinnen met tenminste 1 kind in iedere groep, 14 met tenminste 2 kinderen in iedere groep.

Hieraan beantwoorden resp. 44, 66 en 56 waarnemingen. Om deze reden werd uit de 33 gezinnen één kind genomen (het oudste) uit elke groep. De gezinsafhankelijkheid is in dit geval geen theoretische foutenbron meer. Integendeel, als slechts één kind per gezin werd genomen, zou men „signifikante” verschillen tussen twee groepen altijd *kunnen* toeschrijven aan de toevallige constellaties, die milieu en heredititeit in de afzonderlijke gezinnen scheppen; en al zou dat geen erg aannemelijke verklaring zijn van een significant verschil, het is er toch altijd een waarmee even rekening moet worden gehouden.

Het resultaat is (dus voor  $g = 0$ , terwijl de factoren  $s$ ,  $t$  en  $u$  werden gepoold):

$$w = 361, \quad \sigma = 155,9, \quad \frac{w-1}{\sigma} = 2,309, \quad k = 0,010.$$

Dus behoorlijk significant (bij éézijdige toetsen); ook hier hebben de personen van de jongste leeftijdsklasse weer de meeste eosinofiele granulocyten.

Het is misschien nuttig te vermelden dat hier (anders dan bij andere toetsen) 2 kinderen per gezin werden genomen.

Het verschil in aantal eosinofiele granulocyten tussen de beide jongste leeftijdsklassen lijkt zonder meer duidelijk. Met de symmetrietoets volgens Wilcoxon is  $T/\sigma = 2,067$ , wat hier een overschrijdingskans van het Wilcoxonquotient geeft van 0,0194. Dit is dus wel duidelijk significant.

### Conclusie:

Wij vinden in de controlegroep een afname van het aantal eosinofiele granulocyten bij het stijgen van de leeftijd tot omstreeks 16 jaar. Daarboven is geen tendens in deze richting meer aantoonbaar. Er zijn nog vrij grote individuele verschillen, doch de overigens afgenomen variatiebreedte op deze leeftijd is nog zodanig dat, gezien de statistische bewerking van deze gegevens, de schijnbare stijging niet significant is.

### c. Huisgenotengroep

Voor de belaste groep zonder de patienten (huisgenotengroep) (1) liggen de verschillen anders.

In onderstaande tabel zijn weer verwerkt het aantal eosinofiele cellen per persoon, geteld in 1 telnet van een telkamer van Fuchs-Rosenthal. (Zie voor de omrekening in aantallen per  $\text{mm}^3$  en de gevonden spreiding, alsmede afzonderlijke vermelding bij de seksen hoofdstuk 5).

Vergeleken leeftijden	Aantal personen	Totaal aantal eos.	Rekenkundig gemiddelde per telnet	Grootte steekproeven	Wilcoxon-quotient	Over-schrijdings-kans	Opmerkingen
Tested age	Number of persons	Total number of eosinophil leukocytes	Arithmetical mean per countingnet	Size randoms	Wilcoxon-quotient	Level of significance	Remarks
0 - 5 (0)	40	7533	188,3	22)	1,66	0,049	
6 - 10 (1)	72	11988	166,4	26)			
6 - 10 (1)	72	11988	166,4	24)	3,03	0,001	
11 - 15 (2)	45	5580	124,0	22)			
11 - 15 (2)	45	5580	124,0	20)	-	n. s. *)	
16 - 20 (3)	13	1488	114,5	10)			
16 - 20 (3)	13	1488	114,5	10)	1,84	0,033	
> 20 (4)	92	7241	78,7	43)			

Vergelijking van het aantal eosinofiele granulocyten in de verschillende leeftijdsklassen in de huisgenotengroep

Comparison of number of eosinophils in various groups of age in group of housemates

De Wilcoxontoets werd ook hier weer uitgevoerd met de oudste per jaargroep, indien er meer uit één gezin in die jaargroep zijn.

Het verschil tussen het aantal eosinofiele cellen bij volwassenen en in de leeftijdsklassen 11-15, 6-10 en 0-5 jr. is zonder meer duidelijk.

Vergeleken 1	$\frac{W-1}{\sigma}$	k
4/3	1,84	0,033
4/2	2,27	0,012
4/1	4,35	$< 10^{-4}$
4/0	18,2	$\ll 10^{-4}$

Leeftijdsvloed op de eosinofilie  
bij huisgenoten van astmatici

Ook hier zien wij weer een daling tot tussen het 11-15de jaar. Zoals later zal blijken zijn er echter significante verschillen tussen controlepersonen en huisgenoten in de leeftijdsklassen 2 en 3. Het ontbreken van een reëel verschil in aantal eosinofiele granulocyten in deze twee leeftijdsklassen bij de huisgenoten met gemiddeld 124,0 en 114,5 cellen per telnet wordt reeds waarschijnlijk, indien we zien naar de variatiebreedte. Voor 11-15 jaar (45 personen) is dit 43-239, met 2 uitschieters van 339 en 454 tegen in de klasse 16-20 jr. (13 personen) 49-223. Vermeldenswaard is dat de proefpersoon met 239 eosinofiele cellen een nog latente astmatica bleek te zijn, want hoewel op het vragenformulier alleen urticaria was aangegeven en ook later bij navraag er beslist nog geen astmatisch reageren bekend was, heeft zij na januari 1957 duidelijk een astmatische bronchitis doorgeemaakt. Van de 2 uitschieters is tot dusver niets over later toch astmatisch reageren bekend. Wel komt er één uit een gezin waar de vader, een jonger broertje en een zusje als astmatische bronchitispatienten bekend zijn. De andere heeft een astmatische broer en zuster.

Een verklaring voor het niet verder dalen van het aantal eosinofiele cellen in deze leeftijdsklassen heb ik niet met zekerheid, waarschijnlijk zijn er een vrij groot aantal latente astmatici (of mogelijk alleen allergici van het „immediate type allergy”) in deze groepen aanwezig. Dit mede doordat alleen zij die het laatste jaar nog duidelijk astmatisch hadden gereageerd als patient werden aangemerkt.

Het merkwaardige feit doet zich namelijk voor dat er boven de 20 jaar toch nog een verdere daling blijkt te zijn opgetreden. Bovendien zijn de personen met min of meer chronisch astma uit deze leeftijdsgroep allen in de patientengroep gekomen, daar deze vrijwel nooit 1 jaar geheel vrij van klachten zijn. Van de overgebleven echt belaste volwassenen kan niet worden verwacht dat zij (opnieuw) op korte termijn astma krijgen. In deze belaste groep is ongeveer de helft van de volwassenen (of de man of de vrouw of beiden) afkomstig uit volgens onze omschrijving niet belaste families en zou dus als persoon eigenlijk in de controlegroep thuishoren. Hierdoor is het ontbreken van groot verschil met de controlegroep te begrijpen.

#### d. Patientengroep

In de groep patienten liggen de verhoudingen nog weer anders.

In alle leeftijdsklassen liggen de gemiddelde waarden hoger dan in de andere groepen, doch de onderlinge verschillen in de leeftijdsklassen zijn hier niet zo duidelijk.

Vergeleken leeftijden	Aantal personen	Totaal aantal eos.	Rekenkundig gemiddelde per telnet	Grootte steekproeven	Wilcoxon-quotient	Over-schrijdings-kans	Opmerkingen
Tested age	Number of persons	Total number of eosinophil leukocytes	Arithmetical mean per countingnet	Size randoms	Wilcoxon-quotient	Level of significance	Remarks
0 - 5 (0)	15	5043	336,2	12)	0,18	n. s.	$\bar{x} = 340;$ $\bar{y} = 331;$ $k = 0,43$
6 - 10 (1)	17	5982	351,9	14)			
6 - 10 (1)	17	5982	351,9	14)	0,18	n. s.	*)
11 - 15 (2)	16	4136	258,5	15)			
11 - 15 (2)	16	4136	258,5	15)	0,18	n. s.	$\bar{x} = 310;$ $\bar{y} = 256;$ $k = 0,21$
16 - 20 (3)	10	3054	305,4	9)			
16 - 20 (3)	10	3054	305,4	9)	1,91	0,028	
> 20 (4)	16	3553	222,1	13)			

Vergelijking van het aantal eosinofiele granulocyten  
in de verschillende leeftijdsklassen in de patientengroep

Comparison of number of eosinophils in various groups of age patients' group

Ook hier werd de Wilcoxontoets uitgevoerd met de oudste per jaargroep, indien er uit 1 gezin meer in die groep zijn. Het aantal eosinofiele cellen in de patientengroep is in de leeftijdsklassen 0-5 en 6-10 jaar praktisch gelijk. Een verklaring zou kunnen zijn het op deze leeftijd vaak gelijktijdig voorkomen van astma en huid- en intestinale allergie, welke vermoedelijk na het 10de jaar gaat afnemen, terwijl pas daarna de inhalatie-allergie zich meer laat gelden. Dit zou dan een verklaring zijn voor het na het 15de jaar weer wat stijgen van het aantal eosinofiele cellen, ook al is dit niet significant.

Dit zou in tegenspraak zijn met het feit dat volgens RAFFEL het verband tussen eosinofilie en allergie, althans bij het immediate type, meer verband houdt met de allergische manifestatie dan met het bestaan van de allergische toestand op zichzelf. Onze proefpersonen werden echter, op een enkele uitzondering na, juist in een, althans subjeetief, symptomenvrije periode onderzocht. Ondanks dit subjeetief welbevinden worden echter klinisch toch bijna steeds stoornissen gevonden. Dit komt nu blijkbaar ook tot uiting in het blijven bestaan van een, zij het dan geringere, mate van eosinofilie.

Volgens VOORHORST e. a. zou bij de hooikoortspatient ook alleen in het pollenseizoen een verhoogd aantal eosinofiele cellen voorkomen.

In hoeverre andere inhalatie-allergenen een zelfde tijdelijke verhoging zouden geven is mij niet bekend. De conclusie is, zoals later duidelijker zal blijken, dat astmatici (al of niet allergi-

ci in beperkte zin) steeds een groter aantal eosinofiele granulocyten in circulatie hebben dan normale personen.

Bij de patienten blijkt evenals bij de huisgenotengroep na het 20ste jaar nog een significante daling in te treden. De verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat de bij de allergici in beperkte zin op oudere leeftijd bekende afname van immediate type allergische manifestaties gepaard gaan met afname van het aantal eosinofiele granulocyten in het bloed, en blijkbaar een zodanige invloed heeft, dat deze leeftijdsklasse mede daardoor in zijn geheel lagere nuchtere eosinofiele waarden heeft dan tussen 16 en 21 jaar, ook al blijven deze waarden, zoals later zal blijken, sterk significant hoger dan bij de huisgenoten en controlepersonen.

#### Conclusie:

Ook in de patientengroep is er, zij het anders dan in de controlegroep en de belaste huisgenotengroep, namelijk op latere leeftijd, een afname van het aantal eosinofiele cellen bij het ouder worden.

#### § 4. *Vergelijking van het aantal eosinofiele granulocyten in het bloed, onder basale omstandigheden, bij patienten, huisgenoten en controlepersonen*

Bij vergelijking van de tabellen in hoofdstuk 5 over het aantal eosinofiele cellen per  $\text{mm}^3$  perifeer bloed onder basale omstandigheden bij een astmatisch belaste groep en een controlegroep valt op, dat in het gemiddelde bij de verschillende leeftijdsgroepen aanmerkelijke verschillen bestaan.

Deze wel zeer merkwaardige en tot dusver onbekende feiten worden thans na statistische bewerking van commentaar voorzien.

##### a. *Patienten tegen huisgenoten*

Zonder rekening te houden met de eventueel storende invloed van urticaria e. a., die vooral in de jeugdige leeftijdsklassen zeer wel denkbaar is, krijgen wij de volgende tabel. (Voor vergelijking van de absolute getallen omgerekend per  $\text{mm}^3$  met de spreiding in de verschillende leeftijdsklassen, wordt verwezen naar de tabellen in hoofdstuk 5). Hierbij moet worden opgemerkt dat voor de Wilcoxontoets telkens slechts 1 per gezin per jaarklasse werd genomen. De toets heeft daardoor betrekking op minder personen dan in de tabellen in het rekenkundig gedeelte is vermeld.

#### Conclusie:

Het is zonder meer duidelijk dat een reëel effect aan deze grote verschillen in mate van eosinofilie ten grondslag moet liggen.

Vergeleken leeftijden	Aantal personen	Totaal aantal eos.	Rekenkundig gemiddelde per telnet	Grootte steekproeven	Wilcoxon-quotient	Over-schrijdings-kans	Opmerkingen
Tested age	Number of persons	Total number of eosinophil leukocytes	Arithmetical mean per countingnet	Size randoms	Wilcoxon-quotient	Level of significance	Remarks
0 - 5 (0)	15 40	5043 7533	336,2 188,3	12 19)	2,42	0,008	Geen rekening gehouden met urticaria
6 - 10 (1)	17 72	5982 11988	351,9 166,4	14 30)	3,69	10 <sup>-4</sup>	
11 - 15 (2)	16 45	4136 5580	258,5 124,0	14 18)	5,34	< 10 <sup>-4</sup>	
16 - 20 (3)	10 13	3054 1488	305,4 114,5	7 7)	2,36	0,009	
> 20 (4)	16 92	3553 7241	222,1 78,7	15 85)	4,81	< 10 <sup>-4</sup>	

Verskil in eosinofilie bij patienten en huisgenoten in verschillende leeftijdsklassen

Difference in eosinophils in patients and housemates in various groups of age

#### b. Huisgenoten tegen controlepersonen

Bij vergelijking van de groep huisgenoten met de groep controlepersonen blijkt, dat ook hierbij een duidelijk verschil in aantal eosinofiele cellen, onder basale omstandigheden, in het perifere bloed in verschillende leeftijdsklassen wordt aangetroffen.

Vergeleken leeftijden	Aantal personen	Totaal aantal eos.	Rekenkundig gemiddende per telnet	Grootte steekproeven	Wilcoxon-quotient	Over-schrijdings-kans	Opmerkingen
Tested age	Number of persons	Total number of eosinophil leukocytes	Arithmetical mean per countingnet	Size randoms	Wilcoxon-quotient	Level of significance	Remarks
0 - 5 (0)	40 58	7533 9624	188,3 165,9	24 32)		n. s. *)	Geen rekening gehouden met urticaria
6 - 10 (1)	72 83	11988 9079	166,4 109,6	41 44)	2,45	0,007	
11 - 15 (2)	45 73	5580 6742	124,0 92,2	29 36)	3,17	0,0008	
16 - 20 (3)	13 27	1488 1691	114,5 62,6	10 16)	2,96	0,0015	
> 20 (4)	92 105	7241 7209	78,7 68,7	89 95)		n. s. *)	

Verskil in aantal eosinofiele granulocyten bij huisgenoten van astmapatienten en controlepersonen in verschillende leeftijdsklassen

Difference in eosinophils in housemates of asthmatics and control-persons in various groups of age

Het niet significante verschil in aantal eosinofiele cellen bij volwassen huisgenoten van astmapatienten en bij volwassen personen uit een controlegroep, waarin geen astma bekend is, is niet zo verwonderlijk. Een verklaring hiervoor is dat in deze volwassen huisgenotengroep geen of vrijwel geen latente astmatici meer voorkomen. Bovendien moet worden opgemerkt dat in de zgn. belaste groep een van de ouders probandus kan zijn (het laatste jaar patient geweest) hoewel dit als regel een van de kinderen is. Over het algemeen behoort van de ouders in de huisgenotengroep, behalve in de gevallen van dubbelzijdige belasting, eigenlijk slechts een van de twee in de belaste groep.

Deze huisgenotengroep in de leeftijdsklasse > 20 jaar is daardoor zodanig samengesteld dat deze voor vergelijking met de controlegroep m.i. buiten beschouwing moet blijven, daar er slechts gering verschil in samenstelling is.

Bij deze volwassenen in de huisgenotengroep (92 personen) zijn 2 personen, die vroeger aan hooikoorts en 9 personen, waarvan bekend is dat zij vroeger als kind aan astma hebben geleden. Van deze 9 personen is het gemiddelde 122,6, doch dit wordt veroorzaakt door een uitschieter met 497 eosinofiele granulocyten. Wordt deze niet meegeteld dan wordt het gemiddelde 67,4 met een variatie van 46-135 per telnet Fuchs-Rosenthal. Dit is van dezelfde orde als de gevonden waarde bij de controlegroep. Alleen de echte patienten blijken op oudere leeftijd nog een groter aantal eosinofiele granulocyten te hebben dan de normalen.

Het geen reëel verschil vinden in de leeftijdsklasse 0-5 jr. met gemiddeld 188,3 tegen 165,9 per telnet is niet zonder meer duidelijk. Bij het zoeken naar eventueel storende invloeden werd bij deze jonge kinderen gedacht aan wormen en urticaria. Het is natuurlijk niet met zekerheid uit te sluiten dat wormen een rol zouden hebben gespeeld, ook al is er naar gevraagd en werd de aanwezigheid er van ontkend. Er is geen speciaal onderzoek in deze richting verricht. Daar in beide vergeleken groepen het aantal kinderen in dezelfde verhouding uit verschillende milieus enz. zijn, hebben wij aangenomen, dat, indien er wormen zijn, deze in beide groepen in dezelfde mate zullen voorkomen. Overigens veroorzaken deze alleen in het stadium van migratie door lever en longen invloed op de bloedeosinofilie (TROELSTRA, VOGEL, MINNING, BEAVER en SMITH).

Een ander mogelijk storend effect zou kunnen zijn veroorzaakt door urticaria.

In de controlegroep bleek slechts één kind hier het laatste jaar last van te hebben gehad en 6 kinderen langer geleden, in totaal dus 7 kinderen.

In de belaste groep waren dit er resp. 7 en 6, totaal 13, waarvan 9 in de huisgenotengroep vallen. Verwijdering van deze kinderen uit de beide groepen bleek echter niet te resulteren in een dan wel optredend significant verschil, evenmin bij vergelijken van de kinderen die wel urticaria hebben gehad.

Vergeleken groepen	Leeftijd	Urticaria	m	n	p	q	k
1/0	0	0	18	30	1		n. s. *)
1/0	0	1,2	8	6			n. s. *)

Opgemerkt moet wel worden, dat er in verhouding in de controlegroep tussen de leeftijdsklasse 0-5 jr. en 6-10 jr. een veel sterkere daling is dan in de overeenkomstige leeftijdsklassen in de huisgenoten- en patientengroep. Ofwel de jeugdige controlekinderen hebben door storende invloeden toch ten dele een verhoging van het normale aantal eosinofiele granulocyten, ofwel, en dit lijkt mij waarschijnlijker, in de belaste groep treedt wegens het bestaan van astma (en/of allergie in beperkte zin) niet zo snel een daling in bij het ouder worden als bij normalen.

#### Conclusie:

Behalve bij kinderen tot 6 jaar blijkt de huisgenotengroep (belaste groep minus de patienten) duidelijk meer eosinofiele granulocyten in het bloed te hebben dan de controlegroep.

#### c. *Patienten tegen controlepersonen*

Het verschil in eosinofilie bij patienten en huisgenoten is dusdanig en tussen huisgenoten en normalen eveneens (behalve bij de kinderen), dat het zonder meer duidelijk is dat er een sterk verschil in aantal eosinofiele granulocyten bestaat tussen patienten en normalen. Alleen voor de leeftijdsklasse 0-5 jaar met gemiddeld per telnet Fuchs-Rosenthal in de patientengroep 336,2 (15 kinderen) tegen 165,9 (58 kinderen) in de controlegroep zou nog een nadere statistische bewerking nodig zijn. Doch gezien de overschrijdingskans van slechts 0,008 bij vergelijking van patienten tegen huisgenoten van deze leeftijdsklasse (40 kinderen met gemiddeld per telnet 188,3 eosinofiele granulocyten) werd dit niet nodig geacht.

#### Conclusie:

De patienten (personen die het laatste jaar nog astmatisch hebben gereageerd) blijken in het subjectief astmavrije interval een zeer sterke eosinofilie te vertonen t. o. v. normalen (waarbij nog eens wordt opgemerkt dat onder deze normalen zeer zeker wel enkele allergisch reagerende personen voorkomen, terwijl er in de astmagroep velen zijn, waarvan niet bekend is of er enig verband met allergie in beperkte zin bestaat).

#### d. *Gezuiverde huisgenoten tegen controlepersonen*

##### *Gezuiverde huisgenoten tegen uitgebreide patientengroep*

Het leek ons interessant alle personen die vroeger aan astma of hoofdsyndroom van allergie (rhinitis vasomotorica, hooikoorts, dauwworm) hebben geleden uit de huisgenotengroep te verwijderen. Het zou de vraag zijn of deze overblijvende groep (g - trap 3)



dan in aantal eosinofiele granulocyten nog zou afwijken van de controlegroep.

Er werd een nieuwe verdeling van de belaste groep gemaakt in trap 3 en 4. Trap 3 omvat dan minder proefpersonen dan 1, en 4 is groep 2 uitgebreid met degenen die uit 1 werden overgeplaatst.

Het blijkt nu dat de significantie in verschil in eosinofilie bij trap 3 en 4 niet essentieel is gewijzigd t. o. v. tussen trap 1 en 2. Die tussen trap 3 en de controle is iets minder sterk geworden dan het geval was tussen 1 en 2. De volwassenen laten wij nu buiten beschouwing.

Voor alle jaarklassen blijft de kans op ander effect bij verder uitbreiden van de reeks zo klein (behalve bij de kinderen onder 6 jaar, waar toch reeds geen significant verschil aanwezig was), dat het signifikante verschil in eosinofilie duidelijk aanwezig blijft.

Vergeleken groepen	Splitting naar kenmerken		Grootte 1ste steekproef	Grootte 2de steekproef	1 of 2 zijdig getoetst	Wilcoxon-quotient	Overschrijdingkans	
Tested groups	Division to marks of identification		Size first random	Size second random	Tested in 1 or 2 directions	Wilcoxon-quotient	Level of significance	Remarks
g	1	u	m	n	p	q	k	Opmerkingen
a. 3/0	0	(0, 1, 2)	22	32	1		n. s.	*)
	1		37	44		2,04	0,021	
	2		27	36		2,92	0,002	
	3		8	16		2,57	0,005	
	4		68	95			n. s.	*)
b. 3/4	0		15	16		2,49	0,006	
	1		17	28		3,76	$\sim 10^{-4}$	
	2		15	17		3,13	$< 0,001$	
	3		7	7		2,88	0,002	
	4		35	66		3,80	$< 10^{-4}$	

- a. Verschil in aantal eosinofiele granulocyten bij gezuiverde huisgenoten en controlepersonen, in de verschillende leeftijdsklassen.  
Difference in eosinophils between selected housemates and controlpersons, in various groups of age.
- b. Verschil in aantal eosinofiele granulocyten bij gezuiverde huisgenoten en uitgebreide patiëntengroep in de verschillende leeftijdsklassen.  
Difference in eosinophils between selected housemates and increased patients' group in various groups of age.

#### Conclusie:

Het blijkt nu dat de belaste huisgenoten (behalve de volwassenen waarover reeds eerder werd opgemerkt dat deze voor een deel, zeker nu in trap 3, eigenlijk controlepersonen zijn) waaruit nu alle bekende en ex-astmatici verwijderd zijn, toch nog signifi-

kant meer eosinofiele granulocyten in circulatie te hebben dan de normalen.

Het verschil in eosinofilie tussen gezuiverde huisgenoten (3) en de uitgebreide patientengroep (4) is slechts iets duidelijker dan het reeds was.

## § 5. Aanhangsel

### a. Seizoeninvloed oktober - november

De vergelijking van de eosinofilie in de twee onderzoekperiodes, die kort bij elkaar liggen, levert geen verschil op in de controlegroep en in de patientengroep. In de huisgenotengroep bestaat er alleen bij de volwassenen een significant verschil. De seksen werden, daar dit toch geen verschil maakte voor deze toetsen, gepoold om de reeksen groter te maken.

Tijd van onderzoek	Groep	Leeftijd	Grootte eerste steekproef	Grootte tweede steekproef	Wilcoxon-quotient	Overschrijdingskansen	Opmerkingen
0/1	0	0	12	20	2,06	n. s.	alleen meisjes $\bar{x}$ (oct.) = 105,0 $\bar{y}$ (nov.) = 185,3 enkele uitschieters
		0	8	11		0,04	
		1				n. s.	
		2				n. s.	
		3				n. s.	
		4				n. s.	
	1	0			2,39	n. s.	$\bar{x}$ (oct.) = 66,2 $\bar{y}$ (nov.) = 92,2
		1				n. s.	
		2				n. s.	
		3				n. s.	
		4	46	44		0,017	
	2	0-4				n. s.	oudste per gezin

Verskil in aantal eosinofiele granulocyten in oktober en november

De toets  $t = 0,1$ , voor  $g = 0$ ,  $1 = 0$  en  $S = 0$ , is vanwege enkele uitschieters niet veel waard.

Er zijn ook maar weinig waarnemingen, 8 meisjes in oktober en 11 in november, die voor deze toets gebruikt werden. Worden alle meisjes tot 6 jaar uit de controlegroep geteld, dus eventueel meer dan één per gezin, dan komt er niets significants.

Overigens is bij de gepleegde toets het celantal in november het hoogst,  $x$  (okt.) = 105,0;  $y$  (nov.) = 185,3. Dat bij dit grote verschil van twee gemiddelden het accepteren van een reëel effect nog maar zo is ( $k = 0,04$ ) komt door het geringe aantal waarnemingen in deze groep.

Merkwaardig is overigens, en dit vindt zijn verklaring in de uitschieters in deze groep, welke blijkbaar in deze kleine reeks van grote invloed zijn, dat het gemiddelde voor alle meisjes van

0-5 jaar (30), in oktober (13) is 153 tegen in november (17) 157. De gemiddelde waarden voor de twee onderzoekperioden liggen ook wel erg kort bij elkaar.

Voor de jongens van 0-5 jaar is het gemiddelde (ook al door uitschieters) in oktober (8) 263 tegen in november (20) 142. Bij de Wilcoxonproef, waarbij alleen de oudste uit ieder gezin in deze leeftijdsklasse werd genomen, werd echter geen verschil geconstateerd. Voor de bij de toets betrokken personen is het verschil in gemiddelde ook al minder groot, voor oktober (6 pers) 194,5 tegen in november (17 pers.) 145.

Voor de jongens en meisjes samen, oudste per gezin, wordt geen reëel verschil gevonden.

Ook in de huisgenotengroep (belaste groep minus de patienten) is er in één der leeftijdsklassen een reëel verschil in aantal eosinofiele granulocyten in oktober en november, nl. bij de volwassenen. Hierbij blijkt het Wilcoxon-quotient 2,35 te zijn, wat een overschrijdingskans geeft van  $k = 0,019$ .

Door iets scherper te rekenen (door met gelijke waarnemingen rekening te houden en de continuïteitscorrectie toe te passen) levert dit zelfs op een Wilcoxonquotient van 2,39 met een overschrijdingskans van  $k = 0,017$ .

Ook hier komen in de novembergroep enkele uitschieters voor, doch de significantie van het verschil is volgens deze toets toch wel erg duidelijk.

De mogelijkheid van een seizoeninvloed is dus niet geheel te verwerpen, al komt deze waarschijnlijk door de vrijwel aaneensluitende perioden van onderzoek, niet erg duidelijk tot uiting.

De verklaring van het verschil in gemiddelden, oktober (46 pers.) 66,2 tegen november (44 pers.) 91,2, bij de volwassen huisgenoten, zou dan moeten worden gezocht in het feit dat bij deze volwassenen toch een aantal ex-patienten aanwezig is, die nog steeds latent astmatisch of mogelijk alleen atopisch allergisch reageren op seizoeninvloeden.

De patienten, oudste per gezin, blijken bij de toets geen significante verschillen in de twee onderzoekperioden te geven. Hier zijn om de groep voldoende groot te krijgen personen uit verschillende leeftijdsklassen bij elkaar genomen, hetgeen geen betrouwbare conclusies toelaat, daar, zoals wij reeds zagen, het aantal eosinofiele granulocyten bij jongere mensen veel hoger ligt dan bij volwassenen en er geen gelijke verdeling van de patienten in de verschillende leeftijdsklassen blijkt te zijn in de twee onderzoekperioden. Het grote verschil bij volwassenen in oktober 138,2 tegen november 260,2 is bovendien blijkbaar door het kleine aantal waarnemingen (5 in oktober tegen 11 in november) niet voor conclusies vatbaar.

#### Conclusie:

Er wordt in de onderzoekperioden oktober en november geen verschil geconstateerd bij de normale personen behoudens bij de meisjes tot 6 jaar. Voor patienten is geen conclusie te trekken. Voor de huisgenoten is er een verschil bij de volwassenen. Omdat

het verschil bij twee onafhankelijke toetsen in dezelfde richting optrad is de mogelijkheid van een seizoeneffekt niet geheel uit te sluiten.

### b. *Urticaria-invloed*

Om de invloed van urticaria na te gaan werden uit alle groepen de urticariapatiënten verwijderd. De groepen werden daarna onderling opnieuw vergeleken. Indien urticaria van invloed zijn dan zouden er nu toch andere uitkomsten verwacht kunnen worden.

Inderdaad blijkt de significantie van het verschil tussen groepen in de verschillende leeftijdsklassen iets gewijzigd te zijn. Dit is echter zo weinig dat aan urticaria hoogstens bij de belaste personen en patiënten een 2de orde effect zou kunnen worden toegerekend.

Vermeld dient te worden dat de gezuiverde huisgenotengroep, na verwijdering van de urticariagevallen, ook nu in de 0-5 jaar klasse niet significant meer eosinofiele granulocyten heeft dan de controlegroep. Ook de 6-10 jaar klasse huisgenoten (inclusief de ex-astmapatiënten exclusief allen die ooit urticaria hebben gehad) heeft nu niet significant meer eosinofiele granulocyten dan de controlegroep.

Vergeleken groepen	Splitsing naar kenmerken		Grootte 1ste steekproef	Grootte 2de steekproef	1 of 2 zijdig getoetst	Wilcoxon-quotient	Overschrijdingsskans	
Tested groups	Division to marks of identification		Size first random	Size second random	Tested 1 or 2 directions	Wilcoxon-quotient	Level of significance	Remarks
g	l	u	m	n	p	q	k	Opmerkingen
0/1	0	0	30	18			n. s.	*)
	1		42	32			n. s.	*)
	2		36	26		2,92	0,002	
	3		16	9		2,44	0,007	
	4		83	92			n. s.	*)
1/2	0		10	8		1,94	0,026	
	1		25	11		2,96	0,002	
	2		18	11		2,81	0,003	
	3		7	5		1,87	0,031	
	4		81	12		4,08	< 10 <sup>-4</sup>	
0/3	0		30	17		2,17	0,015	
	1		42	29			n. s.	*)
	2		36	25		2,82	0,002	
	3		16	8		2,19	0,014	

Vergelijking van het aantal eosinofiele granulocyten in de verschillende groepen en leeftijdsklassen na eliminatie van alle urticaria-gevallen

Difference in number of eosinophils in various groups and groups of age after elimination of all urticaria patients

Van de 14 verrichte toetsen geven er 10 nog een significant verschil. De resterende geven geen significant effect, doch gaan wel in de verwachte richting ( $\bar{W} > 0$ ).

Het vergelijken van de eosinofilie bij de urticariapatienten in de verschillende groepen, waarvan gemiddelden werden gegeven in hoofdstuk 5 par. 1f, bleek niet veel zin te hebben. De reeksen zijn te klein. Toch is er ook hierin tweemaal een aanwijzing, dat er wel degelijk een urticaria effect moet zijn.

Vergeleken groepen	Splitting naar kenmerken	Wilcoxon-quotient	Overschrijdingskans	
u	g l	q	k	Opmerkingen
0/(1,2)	0 2 1 1	2,71 2,47	0,0034 0,0068	

Urticaria-invloed op het aantal eosinofiele granulocyten in enkele leeftijdsklassen

In alle andere leeftijdsklassen in de verschillende groepen bestaat geen significant verschil.

Er is door de uitslag van deze twee toetsen in ieder geval een aanduiding in de richting van wel een eosinofielen bevorderend urticaria effect. Het zou te ver voeren in het bestek van deze studie dit geheel te onderzoeken. Het is zeer wel mogelijk dat bij speciaal onderzoek in deze richting hier iets uit te halen is.

### c. Invloed van opstaan en ontbijt

In verband met een mogelijke invloed, ontstaan doordat enkele proefpersonen toch reeds opgestaan waren en ontbeten hadden, werd nog een onderzoek ingesteld naar de invloed binnen  $\frac{1}{2}$  uur van opstaan en ontbijten.

Hiervoor werd de welwillende medewerking verkregen van het Departement van Justitie. Het werd daardoor mogelijk in de strafgevangenis een aantal personen geheel vrijwillig voor dit onderzoek in te schakelen.

Om de invloed van een eventuele psychische stress en het dagritme op te vangen werd bij een groep van 26 mannen, die allen reeds langere tijd gedetineerd waren en de nacht in volledige rust afzonderlijk hadden doorgebracht (volgens de JONGE e.a. gewenst voor de meest juiste bepaling) twee morgens na elkaar 's morgens om 7 uur geprikt. De helft nuchter in bed en de helft na opstaan en ontbijten.

We krijgen dan 4 groepen van 13 personen;  
eerste dag:

- a. nuchter in bed,
- c. opgestaan niet nuchter.

tweede dag:

b. nuchter in bed.

d. opgestaan, niet nuchter.

De groepen a en d en c en b bevatten dezelfde personen. Hierdoor was het tevens mogelijk, indien er geen ontbijtverschil zou zijn, een eventueel dagverschil na te gaan.

Wij gaan uit van:	dag 1	dag 2
nuchter	a	b
ontbeten	c	d

Omdat de groepen a en b onafhankelijke waarnemingen leveren (verschillende personen) kunnen deze volgens Wilcoxon tegen elkaar worden geplaatst. Hetzelfde is met c en d mogelijk. Deze toetsen voor het vinden van een dagverschil leverden niets op.

Combinatie van Wilcoxon-grootheden is hier niet geoorloofd, omdat de groepen samen wel meer dan eens dezelfde personen bevatten.

Ook bij analoge procedure (a tegen c en b tegen d) om een invloed van het vasten aan te tonen, bleef een resultaat achterwege. Wel kon een zwak dageffekt worden aangetoond met de symmetrie-toets van Wilcoxon.

Aannemend dat een invloed van het vasten ontbreekt of althans zo klein is dat deze mag worden verwaarloosd, dan moeten de reeksen:

$$a - d = 12, 2, 13, -26, 24, 18, 9, -53, 5, 8, 9, 28, 27$$

$$c - b = -15, -1, 46, 11, -5, -5, 28, 0, -5, -2, 8, -7, 21$$

onder de nulhypothese dat ook een dageffekt ontbreekt beide symmetrisch om de waarde 0 verdeeld zijn. Dit betreft onafhankelijke waarnemingen. Verder is de rechtstreekse invloed van het al of niet vasten (zo deze toch in geringe mate mocht bestaan) bij deze proefopzet uitgebalanceerd.

De toetsingsgrootte bedraagt voor deze 25 waarnemingen (de 0 telt nu niet mee) 151,0 wat een (tweezijdige) overschrijdingskans  $k < 0,05$  geeft. Het vasten kan hier alleen nog als „inter-aktie” met de daginvloed, dus als tweede orde effect, werkzaam zijn.

Gaat men er van uit dat een dageffekt ontbreekt en toetst men op dezelfde wijze een invloed van het vasten, door  $a - d$  met  $b - c$  te combineren, dan wordt niets gevonden. Dus er is binnen  $\frac{1}{2}$  uur geen invloed van opstaan en ontbijten te constateren.

Conclusie:

Onder precies dezelfde omstandigheden (goede nachtrust en de dag tevoren geen inspannende bezigheden) is er 's morgens vroeg (7 uur) slechts een zeer gering dagverschil in het aantal eosinofiele granulocyten in het perifere bloed bij volwassen mannen. Het opstaan en ontbijten heeft na  $\frac{1}{2}$  uur nog geen invloed of slechts een gering effect van de tweede orde op het aantal eosinofiele granulocyten.

## Hoofdstuk 7

### CONCLUSIES

Van het ideaal: een tabel van het aantal eosinofiele granulocyten in het perifere bloed voor de verschillende leeftijden en voor beide geslachten, bij gezonden en astmatici, met opgave van gemiddelden en spreiding, zijn wij nog zeer ver verwijderd. Toch is een dergelijke tabel noodzakelijk, wil men aan een telling van eosinofiele granulocyten werkelijk klinische waarde toekennen. Nu komt men niet veel verder dan het vage onderscheid: geen, lichte of sterke eosinofilie.

Uit dit onderzoek is gebleken dat onder bepaalde standaardcondities: basaal, direkt bij het ontwaken (eventueel binnen  $\frac{1}{2}$  uur daarna), een duidelijk verschil in eosinofiëengehalte in het bloed tot uiting komt, bij astmatici en ook bij de astmavrije huisgenoten in vergelijking met dat bij normale personen uit astmavrije families.

Nagegaan werd de invloed van: 1. leeftijd; 2. sekse; 3. patient zijn en het langer dan 1 jaar geleden een der grote allergische syndromen gemanifesteerd hebben; 4. hereditet en erfgang; 5. opstaan en ontbijten.

#### *Invloed van de leeftijd*

Het effect van de leeftijd is in alle groepen duidelijk aanwezig.

Bij normale personen neemt tot ongeveer 16 jaar het aantal eosinofiele granulocyten regelmatig af.

Bij de belaste groep is dit enigszins anders het geval.

De patienten houden een uitgesproken eosinofilie in het astmavrije interval, doch er is ook hier een leeftijdseffect. In de leeftijdsklasse 11-15 jaar is het gemiddelde aantal lager dan tussen 16 en 20 jaar. Hier kom ik nog op terug.

De huisgenoten van de astmatici blijken gedurende de eerste 20 jaar een groot aantal eosinofiele granulocyten in circulatie te hebben, hetgeen zou kunnen worden veroorzaakt doordat dan nog vele latente astmatici of allergici in deze groep aanwezig zijn. Tot 15 jaar is er een daling in het aantal eosinofiele granulocyten, daarna blijft het ongeveer op dezelfde hoogte om na het 20ste jaar verder te dalen. Dit laatste wordt ten dele verklaard door het feit dat bij onze proefpersonen een deel van deze volwassenen (de ouders) afkomstig is uit, althans anamnestic, astmavrije families.

### *Invloed van sekse*

Er is geen invloed van sekse op het aantal eosinofiele cellen bij normale personen en evenmin op de mate van eosinofilie bij astmatici en de huisgenoten aangetoond.

Bij jongens voor de puberteit en bij meisjes in de puberteit kon geen significant sterkere mate van eosinofilie worden aangetoond dan bij de andere sekse in de betrokken leeftijdsklasse, hiernaar werd gezocht i. v. m. het verschil in astmafrekwentie bij verschil in sekse in deze leeftijdsklassen.

### *Invloed van astma en grote allergiesyndromen*

De aktuele astmatici, waarin begrepen (zie definitie) zowel patienten lijdende aan asthma bronchiale alsook aan astmatische bronchitis, hebben in het astmavrije stadium in alle leeftijdsklassen een sterk signifikante eosinofilie van het bloed. De huisgenoten hebben dit als groep in mindere mate, behalve onze groep volwassenen, die, zoals reeds eerder opgemerkt, voor een deel uit normale proefpersonen bestaat (de ouders zijn namelijk ten dele afkomstig uit, althans anamnestic, astmavrije families). Deze beïnvloeden het gemiddelde, waarom deze volwassenen verder buiten beschouwing worden gelaten.

Ook na verwijdering uit de belaste groep van alle personen die ooit een manifestatie van astma of van een der grote allergiesyndromen (hooikoorts, rhinitis vasomotorica, dauwworm) hebben vertoond, blijkt de overblijvende groep (gezuiverde huisgenoten), die dus tot op het moment van het onderzoek geheel vrij was van astma, in de leeftijd van 6-20 jaar een signifikante eosinofilie te hebben. Tot 6 jaar is dit niet signifikant. Veertig kinderen van 0-5 jaar uit de huisgenotengroep hebben gemiddeld 617,6 eos./mm<sup>3</sup> tegen 58 controlekinderen van deze leeftijd gemiddeld 544,2 eos./mm<sup>3</sup>. Dit ogenschijnlijk vrij grote verschil blijkt bij statistische bewerking, oudste per gezin in deze jaarklasse, niet signifikant te zijn. De overschrijdingskans gaat echter wel in de verwachte richting. Bij de volwassenen is dit overigens eveneens het geval. (92 huisgenoten, gemiddeld 258,1 eos./mm<sup>3</sup> tegen 105 controlepersonen, gemiddeld 225,3 eos./mm<sup>3</sup>).

De leden van de belaste groep blijken, zo niet steeds individueel, dan toch als groep een eosinofilie te vertonen.

Door de uit de huisgenotengroep verwijderde proefpersonen, die in het verleden één of meer van de grote allergiesyndromen manifesteerden, over te brengen in de patientengroep, kunnen wij vergelijken een zgn. gezuiverde huisgenotengroep tegen een uitgebreide patientengroep. Het verschil hier tussen blijkt slechts weinig meer signifikant te worden dan het reeds was. Het verschil tussen het aantal eosinofiele granulocyten in de gezuiverde huisgenotengroep en de controlegroep wordt eveneens niet essentieel gewijzigd, het blijft tussen 6 en 20 jaar signifikant. Hieruit blijkt dat deze van grote allergiesyndromen-vrije categorie proefper-



sonen uit de astmatisch belaste reeks toch in dit opzicht afwijkt van een groep anamnestic familiair astmavrije proefpersonen. Bij onze groepen correleert de eosinofilie met de astma in de familie. De proefpersonen uit deze reeks, vrij van grote allergie-syndromen, hebben dit slechts in geringe mate. Degenen die deze syndromen wel gemanifesteerd hebben hebben er meer en bij de manifeste astmatici is dit, in het subjeetief astmavrije stadium, in nog sterkere mate het geval. Tijdens de manifestatie van het astma kan nog een verdere stijging optreden en dit is ook inderdaad vaak zo, indien deze wordt uitgelokt door allergie in beperkte zin. Het blijft de vraag of deze extra stijging optreedt bij alle manifestaties van astma als uiting van allergie in brede zin. Het zou interessant zijn, vooral bij oudere astmatici, de eosinofilie na te gaan, ook in perioden van toename van de chronisch bestaande klachten.

Urticaria blijken in deze studie geen verwickeling te zijn die van invloed is op de conclusie.

Een seizoeninvloed bleek, mogelijk door de dicht bij elkaar liggende onderzoeksperioden, niet aantoonbaar. De globale cijfers van het Nederlandse Astmacentrum Heideheuvel maken deze waarschijnlijk, doch dit onderzoek is nog niet voltooid, waardoor statistische bewerking nog ontbreekt.

### *Heredititeit en erfgang*

Het verschil in eosinofilie tussen de aktuele astmatici in het vrije interval en de huisgenoten, waarbij zich hiervan niets openbaarde, alsmede het feit dat deze laatsten toch meer eosinofiele granulocyten in circulatie hebben dan normalen, pleit voor een in dit opzicht afwijken van de gehele belaste groep van het normale. De indruk wordt gewekt dat de eosinofilie samenhangt met de astmagenese als zodanig en niet alleen met de manifestatie hier van. Dit in tegenstelling tot bij de allergie in beperkte zin, waar de eosinofilie juist meer zou samenhangen met de manifestatie dan met de beperkte allergie als zodanig (RAFFEL).

De uitschieters in de belaste groep bleken vaak tot de dubbelzijdig belaste gezinnen te horen. De nulzijdig belaste astmatische kinderen bleken allen op één na meer dan 10% minder eosinofiele granulocyten in het bloed te hebben dan het gemiddelde van hun jaarklasse in de belaste groep, doch 70% van hen komt meer dan 10% uit boven het gemiddelde van de controlegroep. De reeksen van 34 dubbelzijdig, 184 eenzijdig en 20 nulzijdig belaste kinderen zijn echter te klein om hier vergaande conclusies uit te trekken, omdat deze reeksen nog verdeeld moeten worden over verschillende leeftijdsklassen.

Hoe de erfgang bij astma is kan op grond van dit eosinofilie-onderzoek niet worden uitgemaakt. Merkwaardig is dat bij dubbelzijdige belasting, ook in ons materiaal, bij meer dan 40% der kinderen zich astma manifesteert. Dit komt overeen met het manifestatiepercentage van SCHWARTZ, die een dominant-heredi-

taire genese met verminderde manifestatiebereidheid aanneemt. Ook de manifestatie bij 25% van 184 eenzijdig belaste kinderen in onze reeks zou daarmee in overeenstemming zijn, maar de 35% van de 20 kinderen uit gezinnen waar behalve de probandus geen enkel geval van astma in de familie bekend is, zijn hierin niet onder te brengen. Overigens komt in deze gezinnen bij minstens 40% van de kinderen allergie in brede zin voor (in dit geval geteld de astma, rhinitis vasomotorica, dauwworm, hooikoorts en urticaria), terwijl deze cijfers voor de één- en tweezijdig belaste groepen zijn resp. 45 en 65%. Dat astma vaker door de moeder dan door de vader, die eventueel zelf astmavrij blijft, zou worden overgebracht, zoals SPAICH en OSTERTAG willen doen veronderstellen, komt in onze proefreeksen niet tot uiting. In onze nulzijdig belaste groep is de familie niet geheel allergievrij, doch er komt bij de ouders, grootouders, ooms en tantes geen astma voor. Deze families zijn voor zover wij kunnen nagaan minstens twee geslachten vrij geweest van astma en de grote allergiesyndromen. Het zich daarna toch weer manifesteren moet op een meer gecompliceerde erfgang berusten, dan in de literatuur wordt verondersteld.

Een allergieexpositie alleen is geen afdoende verklaring voor het manifesteren, aangezien in de stad en bij toename van maatschappelijke ontwikkeling de astmafrekwentie groter is dan op het platteland, terwijl daar toch de expositie aan inhalatie-allergenen van de beperkte allergie sterker moet zijn. Hieruit blijkt dat astma meer met de allergie in brede zin, met overgevoeligheid, samenhangt dan met de allergie in beperkte betekenis. In ieder geval is, zoals ook RATNER in zijn kritiek op de beschouwingen over hereditaire aangeeft, de antigeen-antistofreactie van de allergie in beperkte zin, slechts een van de vele prikkelmogelijkheden.

### *Invloed van opstaan en ontbijten*

Uit het aanvullend onderzoek, verricht in de strafgevangenis in december 1957, blijkt het opstaan en ontbijten van geen invloed, indien het onderzoek binnen  $\frac{1}{2}$  uur daarna plaats vindt. Er is slechts een zeer gering dageffekt merkbaar, doch de statistische bewerking van de gegevens geeft aan, dat opstaan en ontbijten hierop niet van invloed zijn. Het is echter denkbaar dat de invloed hiervan die van het dageffekt nivelleert, althans gedurende het eerste  $\frac{1}{2}$  uur.

### *Samenvatting in overzichtstabel*

In een schema wordt gegeven de in deze studie gevonden waarden voor het aantal eosinofiele granulocyten in het bloed, onder basale omstandigheden, 's morgens direkt bij het ontwaken. (6.30 - 7.30 uur, oktober/november 1956).

	Astmatici in astma-vrije interval		Huisgenoten		Controlepersonen	
	Asthmatics not in attack		Housemates		Controlpersons	
Leeftijd	Aantal personen	Gemiddeld aantal eos./mm <sup>3</sup>	Aantal personen	Gemiddeld aantal eos./mm <sup>3</sup>	Aantal personen	Gemiddeld aantal eos./mm <sup>3</sup>
Age	Number of persons	Mean number of eos./mm <sup>3</sup>	Number of persons	Mean number of eos./mm <sup>3</sup>	Number of persons	Mean number of eos./mm <sup>3</sup>
0 - 5 jr.	15	1102,7	40	617,6	58	544,2
6 - 10 jr.	17	1154,2	72	545,8	83	358,8
11 - 15 jr.	16	846,9	45	406,7	73	302,8
16 - 20 jr.	10	1001,7	13	375,6	27	205,4
> 20 jr.	16	728,5	92	258,1	105	225,2

Uitdrukkelijk wordt nog eens opgemerkt dat andere getallen alleen vergelijkbaar zijn met deze, indien die onder dezelfde standaardcondities zijn verkregen, ook wordt nog eens op de grote variatiebreedte in elke leeftijdsklasse gewezen.

## Hoofdstuk 8

## S A M E N V A T T I N G

In hoofdstuk 1 werd een algemene probleemstelling besproken. De etiologie en pathogenese van astma zijn nog steeds niet duidelijk. Een synthese van de opvattingen van de verschillende onderzoekers blijkt nog niet mogelijk te zijn.

Twee onopgeloste punten van het astma hebben in deze studie onze speciale belangstelling gehad. Ten eerste het vraagstuk van de eosinofilie en ten tweede het vraagstuk der heredititeit. Ten aanzien van het eerste golden de volgende overwegingen: Bij velen bestaat de gedachte dat er tussen astma in brede betekenis (zowel de paroxysmale als de meer chronische vorm) en allergie (in ruime zin) een zekere relatie bestaat. Eveneens wordt een betrekking aangenomen tussen allergie in beperkte zin en eosinofilie. Ook bij de akute vorm van astma wordt vaak eosinofilie waargenomen, doch ieder astma behoeft zeker niet van beperkt allergische genese te zijn.

Hoewel over de fysiologie van de eosinofiele granulocyt zo langzamerhand al iets bekend is wordt elk oordeel bemoeilijkt doordat kwantitatieve gegevens over het aantal eosinofiele cellen in het bloed vrijwel ontbreken. Dit geldt zowel voor astmatici als voor normalen.

Hetzelfde geldt voor heredititeit bij astma. Het feit dat astma en astma-equivalenten in bepaalde families meer, althans meer opvallend voorkomen doet een hereditaire faktor veronderstellen. Hierover zijn echter de meningen zeer uiteenlopend, een bepaalde erfgang is in ieder geval niet bewezen. Zelfs is niet nauwkeurig omschreven wat dan wel precies geërfd zou moeten worden. De exakte gegevens hieromtrent zijn zeer schaars. In de literatuur is vrijwel steeds astma in beperkte zin nagegaan, meestal in combinatie met allergie in beperkte zin.

Gezien onze definitiestelling lijkt ons dit onjuist, althans impliceert dit dat bij beschouwing in brede zin misschien andere resultaten kunnen worden verkregen.

De aanleiding tot deze studie was de mededeling dat bij alle astmatische kinderen in het Nederlandse Astmacentrum „Heideheuvel” te eniger tijd een uitgesproken eosinofilie (meer dan 500 eosinofiele granulocyten per  $\text{mm}^3$ ) wordt geconstateerd.

De vraag is nu of deze eosinofilie discontinu of continu aanwezig is, eventueel met extra verhoging onder bepaalde omstandigheden.

Deze interessante mededeling deed verder de vraag rijzen of ook bij astmatische volwassenen steeds, of in een hoog percenta-

ge, eosinofilie van het bloed werd gevonden. Indien bovendien zou blijken dat er verschil is in het aantal eosinofiele granulocyten, bij patienten, huisgenoten en controlepersonen zou dit aanknopingspunten kunnen geven t. a. v. de heredititeit.

Wij controleerden bij leden van gezinnen waarin een of meer astmatici voorkomen de bloedeosinofilie, zo ook bij een controle-groep. Deze controlegroep is hier dubbel nodig omdat steeds onder dezelfde omstandigheden een controlegroep dient te worden onderzocht en bovendien bij dit vraagstuk geen betrouwbare gegevens over het absolute aantal eosinofiele granulocyten bekend zijn.

In de literatuur lopen deze waarden bij normalen zeer uiteen, dit kan ten dele worden verklaard doordat deze niet onder standaardcondities werden verkregen.

Over verschil door leeftijd en sekse zijn daardoor ook geen nauwkeurige gegevens bekend. Dit werd daarom door ons onderzocht. Bovendien dient voor zover het de patienten betreft en mogelijk ook voor de andere leden van de belaste groep in het algemeen op seizoen invloed te worden gelet. Een mogelijkheid dat deze ook voor normalen zou bestaan vond ik nergens vermeld, hoewel dit niet uitgesloten kan worden geacht.

Met de uit dit onderzoek verkregen gegevens hopen wij drie vragen te kunnen beantwoorden:

1. Is er verschil in aantal circulerende eosinofiele granulocyten bij de belaste- en de controlegroep?
2. Zo ja, bij welke onderzochte personen treedt dit op?  
Is de eosinofilie gebonden aan het manifeste astma of de grote allergiesyndromen en hebben de huisgenoten, waarbij deze syndromen niet bekend zijn, een aantal eosinofiele granulocyten van dezelfde orde als de normale personen?
3. Geven deze uitkomsten aanwijzing voor heredititeit of mogelijk voor een bepaalde erfgang?

Omdat door verschillende onderzoekers vaak dezelfde term wordt gebruikt, waaraan echter een verschillende betekenis wordt toegekend, hetgeen verwarrend werkt, werd in hoofdstuk 1 par. 3 een begripsomschrijving gegeven van de gebruikte termen op het gebied van astma en allergie, welke in afwachting van een noodzakelijk algemeen erkende nomenklatuur wordt aanbevolen.

*Astma* is een syndroom waarbij „wheezing” (hijgend piepen) het belangrijkste diagnostische kenmerk is. De aanwezige bemoeilijking van de ademhaling ligt steeds voornamelijk in de expiratoire fase. Het astma kan bestaan uit paroxysmale aanvallen van benauwdheid, het kan ook een meer chronisch karakter hebben. Op goede gronden (anamnese, onderzoek, functie en verloop) worden deze beide vormen met de term astma aangeduid. De eerste gewoonlijk als astma bronchiale, de tweede als astmatische bronchitis. Deze beide vormen kunnen zowel naast als door elkaar voorkomen en hebben een uitgesproken leeftijdsdispositie.

*Asthma bronchiale*: als regel verstaat men hieronder de akute vorm van astma.

Het wordt gekenmerkt door een aanvalsgewijs optredende benauwdheid, met vrij interval. Het sputum, indien aanwezig, bevat eosinofiele cellen.

*Astmatische bronchitis = astmatische catarre = eosinofiele catarre*

De toestand wordt gekenmerkt door een min of meer aanvalsgewijs verergerende subchronische benauwdheid met een voornamelijk expiratoir optredende beklemming van de ademhaling.

Een vrij interval is bij deze afwijking soms subjektief wel aanwezig, maar gewoonlijk worden ook dan afwijkingen aangetroffen. In vele gevallen is er echter vaak ook subjektief geen duidelijk vrije periode meer aanwezig. Het komt zowel op zeer jeugdige als, en wel hoofdzakelijk, op oudere leeftijd voor.

Het gewoonlijk in geringe hoeveelheid opgegeven taaie of slijmige sputum bevat als regel overwegend eosinofiele leukocyten zonder aantoonbaar infekterend agens.

*Bronchitis bij astma is geïnfecteerd astma* is een combinatie van infectie in de bronchi met een akute of een min of meer chronische vorm van astmatisch reageren. Hierbij zijn als regel behalve astmatisch piepen ook brommen en vochtige ronchi te horen. Er moet te eniger tijd een verlengde expiratietijd zijn.

Het sputum zal, zo niet steeds, dan toch als regel bij het afnemen van de ontstekingsfaktor eosinofiele cellen bevatten.

Gezien de grote frekwentie van de astmatische catarre op jonge en oudere leeftijd wordt in deze leeftijdsgroepen ook geïnfecteerd astma veel waargenomen, doch het kan ook in combinatie met een akute astma-aanval voorkomen.

*Astma-equivalenten*: Naar wij hebben begrepen verstaat men hieronder toestanden die op gelijke wijze als astma bij daartoe allergisch gepredisponeerden zouden ontstaan.

1. hooikoorts;
2. dauwworm (constitutioneel eczeem op jeugdige leeftijd);
3. rhinitis vasomotorica;
4. urticaria;
5. migraine;
6. angioneurotisch oedeem.

In deze studie worden de laatste twee niet in de bespreking betrokken. Deze kunnen mogelijk wel tot de allergosen worden gerekend, doch worden verondersteld in mindere mate dan de eerste drie samen te gaan met astma. Over urticaria is weinig met zekerheid bekend.

*Allergie* kan men *in brede zin* opvatten, waarbij bedoeld wordt dat de patient de dispositie heeft anders te reageren dan een ander, waarbij deze reactie van de patient kwalitatief en/of kwantitatief afwijkt van het normale, b. v. op histamine, acetylcholine

of koude applicatie. Daarnaast wil het in *meer beperkte zin* zeggen dat het organisme anders reageert dan voorheen (v. Pirquet).

Hieronder wordt verstaan de specifiek veranderde dispositie tot reactie, die naar het schijnt, een gevolg is van de vorming van antilichamen door contact met een soortvreemde substantie.

Het is nodig in dit beperkte allergiebegrip bepaalde syndromen te onderscheiden naar tijd, kwaliteit en het soort antilichaam.

A. Delayed type allergy;

B. Immediate type allergy.

Van deze laatste is gewoonlijk sprake als in de literatuur allergie wordt genoemd i. v. m. astma. Het wordt verdeeld in:

A. anafylaktisch syndroom;

B. atopisch syndroom.

Een typisch kenmerk voor de immediate type allergy is het verschijnen van eosinofiele cellen op de plaats van het contact tussen allergenen en reageren (in het zgn. shockorgaan).

De inzichten over de bestanddelen en funktie van de eosinofiele granulocyt is de laatste jaren toegenomen. Dit wordt in hoofdstuk 2 in het kort besproken. De eosinofiele granula bevatten een histamine neutraliserende stof. De funktie is naast een speciaal resorberende een detoxificerende, deze komt speciaal bij de anti-geen-antistofreactie tot uiting. Het aantal circulerende eosinofiele granulocyten staat in belangrijke mate onder invloed van de bijnierschors.

Volgens sommige onderzoekers vindt er door de corticosteroiden een direkte vernietiging plaats. Volgens anderen heeft daardoor alleen een remming van het uitzwermen uit het beenmerg plaats en een versterkte afbraak in het reticulo endotheliale systeem. De uitscheiding via bronchiaalsysteem en dunne darm is door VAUGHN waarschijnlijk gemaakt.

Zeer merkwaardig is dat over het fysiologisch dagritme van het aantal eosinofiele granulocyten in circulatie en over bijnierfunktieproeven waarbij het aantal eosinofiele granulocyten als maatstaf wordt gebruikt, tal van publikaties zijn verschenen, doch dat vrijwel geen vergelijkbare normale waarden worden gegeven.

Gegevens over geslacht en leeftijd zijn nauwelijks bekend. Er zijn een aantal publikaties (RUD, de JONGE, VOORHORST) die doen vermoeden dat het tijdstip waarop wordt geteld, het seizoen en mogelijk nog andere factoren hierop een grote invloed uitoefenen. Hiermede is bij het opstellen van de standaardcondities bij dit onderzoek rekening gehouden.

Over de erfelijkheid bij astma en allergie in beperkte zin zijn de meningen zeer verdeeld. Vast staat wel dat bij astma en ook bij de grote allergiesyndromen niet een eenvoudige erfgang kan worden aangenomen. Voor astma is deze nog minder duidelijk dan voor allergie, gezien de geringere manifestatie-bereidheid. Over astma in brede zin zijn geen nauwkeurige gegevens verkrijgbaar. Een korte bespreking vond plaats in hoofdstuk 3.

De gang van het onderzoek werd in hoofdstuk 4 beschreven.

Een vijftigtal gezinnen werd wegens het daarin voorkomen van astma beschouwd als de belaste groep, onderverdeeld op grond

van de familie-anamnese in twee-, een-, en nulzijdig belast. In ieder gezin wordt onderscheiden de probandus, patient die het laatste jaar geleden heeft aan astma of astmatische bronchitis, daarnaast andere lijdens aan hetzelfde syndroom, en aan hooikoorts, dauwworm, rhinitis vasomotoria. De verdere huisgenoten zijn wel belast (voorlopig hereditair aangenomen), doch vertonen geen van de grote allergische syndromen. Het voorkomen van urticaria werd vermeld.

De controlegroep bestond eveneens uit een vijftigtal gezinnen, waarin uiteraard geen astma voorkomt en waarbij ook de ooms, tantes en grootouders vrij zijn van astma en astma-equivalenten.

Door middel van vragenformulieren werd de familie-anamnese opgenomen en op de ochtend van het onderzoek op exaktheid gecontroleerd. De vraagstelling over rhinitis vasomotoria bleek helaas te onduidelijk geformuleerd om later deze nauw met astma in verband staande groep in het onderzoek te verwerken.

Om tot een beantwoording van de door ons opgeworpen vragen te komen is het noodzakelijk nauwkeurig omschreven standaardcondities op te stellen. Een belangrijk punt voor vergelijkbaarheid werd geacht dat het onderzoek moet plaatsvinden: nuchter, direct bij het ontwaken, voordat de normale dagritmedaling of stress door welke oorzaak ook invloed heeft uitgeoefend. Alle proefpersonen werden derhalve 's morgens tussen 6.30 en 7.30 uur thuis bezocht. Bij het overgrote deel werd nog in bed het bloed voor onderzoek afgenomen. De gezinnen werden tevoren geïnstrueerd. Bij ziekte van een der gezinsleden werd het onderzoek uitgesteld. De dag tevoren mocht geen bijzonder inspannend werk worden verricht en geen spijzen worden gebruikt waarvoor overgevoeligheid bekend was. De eisen inzake bloedafname, methode van tellen, het ijken en rouleren van pipetten werden besproken. Aan telfouten in het algemeen en de akkuraatheid van de teller werd aandacht geschonken. Bij de verwerking van de gegevens werd de huisgenotengroep, welke aanvankelijk bestond uit de belaste minus patienten, die het laatste jaar geen klachten hadden, later gezuiverd van allen die vroeger manifest astma, hooikoorts of dauwworm hebben gehad, terwijl daarna nog afzonderlijk de urticaria patienten werden verwijderd.

De groepen werden bij de opzet reeds onderverdeeld in sekse en leeftijdsklassen in twee onderzoekperiodes. De groepen waren in dit opzicht vergelijkbaar en ook ten aanzien van plaats van inwoning en sociale omstandigheden.

De resultaten van het onderzoek zijn zowel aan een rekenkundige als aan een statistische bewerking onderworpen \*). Deze zijn in hoofdstuk 5 beschreven.

Onderstaande gecombineerde tabel geeft een overzicht van de belangrijkste gegevens:

\*) Zeer veel dank is verschuldigd aan Professor Dr. C.G.G. van Herk van het Mathematisch Centrum te Amsterdam voor de statistische bewerking.



Leeftijd	Patienten	Huisgenoten	Controle	Wilcoxon-toets	
				Patienten/ huisgenoten	Huisgenoten/ controle
0 - 5 jr.	1102,7 (15)	615,3 (40)	544,2 (58)	k 0,008	k n. s. *)
6 - 10 jr.	1165,9 (17)	532,5 (72)	358,8 (83)	$\sim 10^{-4}$	0,007
11 - 15 jr.	847,9 (16)	406,7 (45)	302,8 (73)	$< 10^{-4}$	0,0008
16 - 20 jr.	1001,7 (10)	375,4 (13)	205,4 (27)	0,009	0,0015
> 20 jr.	665,9 (16)	258,2 (92)	225,2 (105)	$< 10^{-4}$	n. s.

Tussen haakjes het aantal proefpersonen.

Invloed van leeftijd op het aantal circulerende granulocyten  
in het bloed, significantie van verschil tussen de groepen  
Eosinofiele granulocyten per  $\text{mm}^3$  bloed, nuchter, direkt bij het ontwaken  
tussen 6.30 en 7.30 uur, in oktober/november 1956

Voor de verdere gegevens betreffende invloed van sekse en seizoen, en zuivering van de huisgenotengroep, wordt verwezen naar de tabellen in hoofdstuk 5 en 6.

Uit de hoofdstukken 5 en 6 wordt het mogelijk conclusies te trekken. Er blijkt een duidelijk leeftijdseffekt te bestaan in het aantal eosinofiele granulocyten, zowel in de controlegroep alsook in de belaste groep, zowel bij de patienten (in subjeetief astma-vrije stadium) als bij huisgenoten.

Alle drie groepen vertonen de neiging tot daling van het aantal eosinofiele granulocyten tot omstreeks 15 jaar, zij het dat er duidelijke niveauverschillen zijn. Het niet dalen in de groep 16-20 jaar bij de patienten is opvallend. De groep is helaas te klein om hier vergaande conclusies uit te trekken. Overwogen werd dat inhalatie-allergenen op deze leeftijd een grote invloed laten gelden. Denkbaar ware dat intestinale allergenen het gemiddelde van de patientengroep 0-5 en 6-10 jaar beïnvloedt.

Er blijkt een significant verschil te bestaan in de mate van eosinofilie tussen patienten en huisgenoten, welke beide groepen significant verschillen van de controlegroep.

Ook na verwijdering van alle ex-patienten en personen die ooit een groot allergisch syndroom hebben vertoond, uit de huisgenotengroep blijkt er nog een significant verschil met de controlegroep in de leeftijd 6-20 jaar.

Het verwijderen van urticariapatienten uit alle groepen heeft geen invloed op de getrokken conclusies.

Er blijkt in dit onderzoek geen door sekse veroorzaakt verschil aantoonbaar te zijn. Dit dient overigens nog nader te worden onderzocht vanwege de grote consequenties die dit zou hebben. Op grond van het feit dat voor de puberteit astma, astmatische bronchitis, meer bij jongens dan bij meisjes voorkomt zou namelijk een sterkere mate van eosinofilie bij de jongens in de belaste groep in deze leeftijdsklassen kunnen worden verwacht.

Een seizoeninvloed is in de twee bijna aaneensluitende onderzoeksperiodes oktober/november niet aantoonbaar.

De invloed van opstaan en ontbijten werd in een aanvullend onderzoek onder zeer strenge voorwaarden bij een aantal cellulair slapende gevangenen nagegaan. Het bleek dat er in een half uur tijd geen effect van de stress van opstaan en ontbijten kon worden geconstateerd. De invloed van het dagritme wordt blijkbaar hierdoor in het eerste half uur genivelleerd. Wel bleek er een gering dageffect te zijn bij deze groep volwassen mannen.

Het gemiddeld aantal eosinofiele granulocyten per  $\text{mm}^3$ , 's morgens om 7 uur, bleek bij dit onderzoek van dezelfde orde als van de volwassen gezuiverde huisgenoten en controlepersonen (van 20-30 jaar 211, 30-40 jr. 235, 50-60 jr. 203 eos/ $\text{mm}^3$ ). In de controlegroep boven 20 jaar 225, huisgenoten 258 eos/ $\text{mm}^3$ ).

ALERS geeft voor gezonde rekruten nuchter ook dezelfde waarden (249, 233 en 222 eos/ $\text{mm}^3$  bij resp. 60, 54 en 29 bepalingen op verschillende dagen).

De eosinofilie blijkt niet gebonden aan het manifeste astma al is wel waarschijnlijk dat het aktuele astma met een nog sterkere mate van eosinofilie gepaard gaat.

In het subiekief astmavrije stadium blijft er bij de patienten als groep een eosinofilie bestaan. De uitkomsten van dit onderzoek geven een aanwijzing over het ontstaan van een constitutioneel of familiair element, doch laten geen enkele conclusie toe over de erfgang. Het feit dat de astmavrije huisgenoten ook voorzover zij vrij zijn van de grote allergische syndromen toch een significante eosinofilie vertonen wijst op verschil met normalen. Dat de nulzijdig belaste patienten en huisgenoten ook verschillen vertonen t.o.v. de normalen, zij het in minder sterke mate, is o.i. een aanduiding van de gecompliceerdheid van de erfgang, omdat gezien de familie-anamnese moet worden aangenomen, dat 2 voorgeslachten vrij geweest zijn, althans van klinisch manifest astma. Het zou echter ook een aanklacht tegen de anamnese, resp. de memorie van de patient kunnen zijn.

Bij de beschouwing van de uitschieters in de verschillende leeftijdsklassen is opgevallen dat de dubbelzijdig belasten hierin een belangrijke plaats innemen. De groepen een- en tweezijdig belaste kinderen-patienten zijn echter te klein, ook al omdat deze nog in patienten en huisgenoten in verschillende leeftijdsklassen moeten worden gesplitst, om hier zonder nadere bewerking verdere conclusies inzake hereditieit te kunnen trekken.

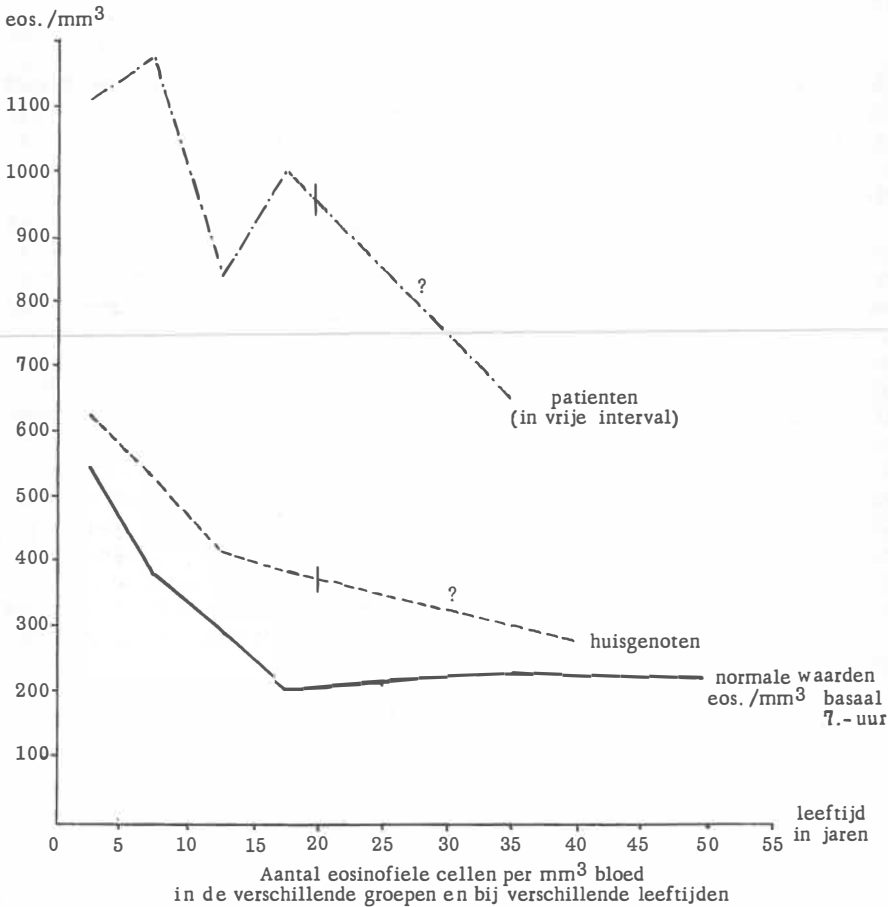
Nagegaan werd of voor de overige uitschieters in de diverse groepen een verklaring kon worden gevonden. Voor een aantal gevallen bleek dit inderdaad mogelijk te zijn.

Op grond van deze studie wordt als normale waarde voor het aantal eosinofiele granulocyten per  $\text{mm}^3$  bloed onder basale omstandigheden binnen  $\frac{1}{2}$  uur na het ontwaken aangenomen:

0 - 5 jaar	500 eos/ $\text{mm}^3$
6 - 10 jaar	400 eos/ $\text{mm}^3$
11 - 15 jaar	350 eos/ $\text{mm}^3$
16 - 20 jaar	250 eos/ $\text{mm}^3$
> 20 jaar	250 eos/ $\text{mm}^3$

### Conclusie

Er bestaat bij normale personen, afnemend tot in de puberteit, een duidelijk leeftijdseffect op het aantal eosinofiele granulocyten in het perifere bloed. Een invloed door verschil in sekse werd niet aangetoond. Bij astmatici is in het astmavrije interval een sterkere mate van eosinofilie aanwezig dan bij de huisgenoten, die echter als groep ook een significante eosinofilie vertonen t. o. v. normalen. Ook in de belaste groepen is een leeftijdseffect aanwezig, zij het op hoger niveau. Bij de patienten is er echter op 16-20 jaar een stijging t. o. v. daarvoor en daarna.



De grote variatiebreedte in het aantal eosinofiele granulocyten in de onderscheiden jaarklassen binnen de groepen maakt dat op grond van een enkele bepaling en individuele vergelijking geen conclusies t. a. v. eventuele astmaprognose mogen worden getrokken.

Het bleek niet mogelijk uit dit onderzoek tot een bepaalde erf-gang te concluderen. Gezien het evident meer voorkomen van

eosinofiele granulocyten, bij de patienten, en ook bij de astma-vrije huisgenoten, dan bij de controlepersonen, moet wel een constitutionele of familiale faktor bij astma worden aangenomen. Wat eigenlijk geërfd wordt komt in deze studie niet ter sprake.

Het bleek niet mogelijk na te gaan of er verschil is in eosinofilie bij patienten lijdende aan astma of astmatische bronchitis. Anamnestic en ook door de geleidelijke overgangen zijn deze groepen zelfs klinisch vaak niet geheel te scheiden.

Voor hooikoorts als uiting van immediate type allergy staat vast dat daarbij in ieder geval in het manifeste stadium een eosinofilie optreedt.

Dit onderzoek geeft aanwijzing voor het samengaan van astma in brede zin met eosinofilie, ook in het subjectief astmavrije stadium. Tijdens de manifestatie kan dit in nog sterkere mate het geval zijn. Het verband tussen astma en allergie in beperkte zin werd in deze studie niet nagegaan. In ons materiaal waren de gevallen van zuiver astma zonder enig symptoom in het astmavrije interval betrekkelijk zeldzaam.

Is er een reden voor verdere suggestie? Naar onze mening slechts als een richtlijn in de formulering van een werkhypothese om het astmaprobleem op te lossen. De resultaten van deze studie suggereren een relatie tussen het dalend aantal circulerende eosinofiele granulocyten in de opgroeiende persoon en de involutie van lymfoidweefsel, het dalen van het aantal circulerende lymfocyten en de toename van 17-keto- en 11-oxycorticosteroiden-uitscheiding bij kinderen in de puberteit. Omdat dit eveneens wordt gevonden bij normale volwassenen suggereert het ook een relatie tot de spontane veranderingen die deze leeftijd karakteriseren. De vraag rijst op of oudere leeftijd het omgekeerde plaatsvindt, of een daling van de hypofyso-adrenocorticale activiteit verantwoordelijk is voor de toename van (astmatische) bronchitis op oudere leeftijd. Een kwestie die waard is op eenzelfde manier te worden onderzocht. Een positief antwoord zou dienen als een aanvullende schakel in de keten van theorieën over de astmagenese.

## SUMMARY

In *Chapter 1* a general description of the problems is given. The aetiology and pathogenesis of asthma are still obscure, and a synthesis of the ideas of the various investigators is not yet possible.

In the present study our special attention was directed to two unsolved problems in asthma, in the first place that of the eosinophilia, and secondly, that of heredity. As regards the first problem we were led by the following considerations: many investigators believe that there exists a certain relationship between asthma in the wide sense of the word (i.e., the paroxysmal as well as the more chronic form) and allergy (also in a wide sense). A relationship is also accepted between allergy in a restricted sense and eosinophilia. Eosinophilia is also often observed in the acute form of asthma, but every case of asthma need not necessarily be of a limited allergic pathogenesis.

Although gradually something has become known of the physiology of the eosinophilic granulocyte, every judgment is difficult because there are practically no quantitative data regarding the number of eosinophils in the blood, both in asthmatic and normal subjects.

The same is true for heredity in asthma. The fact that asthma and asthma equivalents occur more frequently (at least more notably) in certain families, suggests the existence of a hereditary factor. Opinions diverge very widely in this respect, however; at any rate a certain hereditary mechanism has not been proved. It has even not accurately been described what properties would exactly have to be inherited. Exact data on this are very scarce. According to the literature, it has practically always been asthma in a limited sense which has been a subject of study, usually in combination with allergy in a restricted sense.

In view of our starting definitions this seems incorrect, at any rate it implies that on consideration in a wider sense other results are perhaps to be obtained.

We were induced to this study by the statement that at some time a marked eosinophilia (more than 500 eos./cu. mm.) is observed in all asthmatic children in the Dutch Asthma Centre 'Heideheuvel' (near Hilversum).

The question is whether this eosinophilia is discontinuously or continuously present, possibly with an extra increase under certain conditions.

This interesting piece of information gave rise to the question

whether eosinophilia of the blood is also found in asthmatic adults, always or in a high percentage of cases.

If moreover it should appear that there are differences in the number of eosinophilic granulocytes in patients, their housemates and control subjects, this might provide starting-points with respect to heredity. We examined the blood eosinophilia in members of families with one or more asthmatics; we did the same in a control group. This control group is doubly necessary because such a control group should always be examined under the same conditions, and moreover because no reliable data are known on the absolute number of eosinophilic granulocytes.

In the literature these values vary widely in normal subjects; this may partially be explained from the fact that these data were not obtained under standard conditions. This is probably the reason why there are no satisfactory data on the differences according to age and sex. These aspects were therefore studied in our investigation. Moreover, as far as the patients are concerned and possibly also the other members of the group under study, attention should in general be given to seasonal influences. I never found mention of the possibility that this influence would also exist for normals, although this cannot be excluded.

We hope that the findings obtained in our investigation will enable us to answer three questions:

1. Is there any difference in the number of circulating eosinophilic granulocytes in the group with asthma in the family history and the control group?
2. If the answer is affirmative, in which examined persons are these differences found?

Is the eosinophilia bound to the manifest asthma or the major allergic syndromes and have the housemates, in whom these syndromes are not known, a number of eosinophilic granulocytes of the same order of magnitude as the normal subjects?

3. Do these findings give indications for heredity or possibly for a certain hereditary mechanism?

As different investigators often use the same term, to which however a different meaning is attributed so that confusion results, in Chapter 1 § 3 definitions of the terms used in the field of asthma and allergy are given; these descriptions are recommended pending the introduction of a necessary generally acknowledged nomenclature.

*Asthma* is a syndrome in which wheezing is the most important diagnostic characteristic. Respiration is mainly impeded in the expiratory phase. Asthma may manifest itself as paroxysmal attacks of dyspnoea, but may also have a more chronic character. On solid grounds (past history, physical examination, function test and course) these two forms are indicated by the term 'asthma', the first form usually as bronchial asthma, the second as asth-

matic bronchitis. These two types may occur apart from each other and in combination, and show a marked predisposition for a certain age.

*Bronchial asthma*: this term is generally used to indicate the acute form of asthma. This form of the disease is characterized by a paroxysmally occurring dyspnoea, with symptom-free interval. The sputum, if present, contains eosinophilic cells.

*Asthmatic bronchitis = asthmatic catarrh = eosinophilic catarrh*

This condition is characterized by a more or less paroxysmally exacerbating subchronic dyspnoea with a mainly expiratory impairment of the respiration.

Subjectively a symptom-free interval is sometimes present in this type of the disease, but usually abnormalities are also observed during these intervals. In many cases, however, there is also subjectively often no longer any clearly symptom-free period. The disease occurs at a very youthful as well as at an advanced age, but mainly at the latter age.

The tough or mucous sputum, usually produced in small quantities, contains as a rule predominantly eosinophilic leucocytes without demonstrable infectious agent.

*Bronchitis in asthma = infected asthma* is a combination of infection in the bronchi with an acute or more or less chronic form of asthmatic reaction. In addition to asthmatic wheezing, buzzing and moist rhonchi are usually audible. At some time there must be a prolonged expiration time.

When the inflammatory factor decreases, the sputum will usually, if not always, contain eosinophilic cells. In view of the high frequency of asthmatic catarrh at a youthful and more advanced age, infected asthma is often observed in these age groups, but it may also occur in combination with an acute attack of asthma.

*Asthma equivalents*: As we have understood this term it is used to indicate conditions which would arise in the same way as asthma in persons allergically predisposed for them: 1. hay-fever; 2. infantile eczema (constitutional eczema at early age); 3. vasomotor rhinitis; 4. urticaria; 5. migraine; 6. angioneurotic oedema.

In this study the latter two conditions are not discussed. They may possibly be counted among the allergoses, but are supposed to concur with asthma to a lesser degree than the three first-mentioned conditions. Little is known with certainty about urticaria.

*Allergy* can be taken in a wide sense, i. e., the patient has a predisposition to react in a different way than somebody else, the patient's reaction differing qualitatively and/or quantitatively from the normal, e. g. to histamine, acetylcholine or cold.

In a more restricted sense it means that the organism reacts otherwise than before (v. Pirquet). By this is understood the specifically changed disposition to reaction, which, as it seems, is a result of the formation of antibodies due to contact with a foreign substance.

In this limited allergy conception it is necessary to distinguish certain syndromes according to time, quality and the antibody: A. the delayed type allergy, and B. the immediate type allergy.

The latter type is usually referred to in the literature when allergy is mentioned in connection with asthma. It is subdivided into:

A. the anaphylactic syndrome, and B. the atopic syndrome.

A typical characteristic for the immediate type allergy is the appearance of eosinophilic cells at the site of contact between allergens and reagins (in the so-called shock organ).

The understanding of the structure and the function of the eosinophilic granulocytes has increased in recent years. This is briefly discussed in *Chapter 2*. The eosinophilic granula contain a histamine-neutralizing substance. The function is detoxifying in addition to specially absorbing; this becomes particularly manifest in the antigen-antibody reaction.

The number of circulating eosinophilic granulocytes is very susceptible to influence by the adrenal cortex.

According to some investigators a direct destruction takes place, caused by the corticosteroids. According to others, however, there is only an inhibition of the dissemination from the bone marrow and an increased breakdown in the reticulo-endothelial system. The excretion via bronchial system and small intestine has been made probable by VAUGHN.

It is very remarkable that numerous publications have appeared on the physiological diurnal rhythm of the number of eosinophilic granulocytes in the circulation as well as on adrenal function tests in which the number of eosinophilic granulocytes is used as a criterion, but that practically no comparable normal values are given. Data in relation to sex and age are confusing. There are a number of publications (RUD, de JONGE, VOORHORST) which suggest that the time of counting, basal condition, of the patient, the season and possibly other factors in addition exert a great influence on this figure. This was taken into account when the standard conditions for this investigation were formulated.

Opinions diverge widely on heredity in asthma and allergy in the limited sense. It is an established fact that no simple hereditary mechanism can be accepted either in asthma or in the major allergic syndromes. For asthma this is even less clear than for allergy, in view of the lesser tendency to manifestations. No accurate data are available on asthma in the wide sense. *Chapter 3* gives a brief discussion of it.

The course of the investigation is described in *Chapter 4*.

Fifty families were studied because of the occurrence of asthma in them; based on the family history they were subdivided



into groups with two, one and no asthmatic ancestors. In every family is distinguished the probandus, the patient who had suffered the past year from asthma or asthmatic bronchitis, and in addition to this patient other sufferers from the same syndrome and from hay-fever, infantile eczema, vasomotor rhinitis. The other housemates may be latent sufferers (heredity accepted for the time being) but do not show any of the important allergic syndromes. The occurrence of urticaria was mentioned.

The control group also consisted of fifty families, without, of course, asthma, while the uncles, aunts and grandparents were also free from asthma and asthma equivalents.

The family anamnesis was recorded by means of questionnaire forms, and was checked for its exactness on the morning of the examination. Unfortunately the questions about vasomotor rhinitis were insufficiently clearly formulated to include this group which is so closely related with asthma, in the later analysis.

To arrive at an answer to the questions raised by us it is necessary to formulate accurately circumscribed standard conditions. For purposes of comparison we considered it important that the examination take place: in the fasting condition, directly after waking up, before any influence has been exerted by the normal fall of the diurnal rhythm, or by stress due to whichever cause. All test persons were therefore visited at home between 6.30 and 7.30 a.m. In by far the majority of test persons the blood for the examination was drawn while they were in bed. The families had previously been instructed. The examination was postponed when one of the members of the family was ill. The day before no particularly strenuous work was to be carried out and no foodstuffs used for which hypersensitivity was known to exist. The demands in respect with the taking of blood, the method of counting, the assaying and the alternating use of pipettes are discussed. Due attention was paid to the counting of errors in general and to the accuracy of the counter in particular. In the elaboration of the data the group of housemates, which initially consisted of the possible-heredity group minus the patients who had been symptom-free during the past year, was freed of all those who had formerly suffered from manifest asthma, hay-fever or infantile eczema, while subsequently the urticaria patients were separately removed.

Right in the beginning the groups were subdivided according to sex and age. The groups were comparable in this respect, also as regards to place of residence and social conditions. The examination was in Sept./Oct. and Oct./Nov.

The results of the investigation have been subjected both to an arithmetical and a statistical analysis \*). These are discussed in *Chapter 5*.

The following combined table gives a survey of the most important data.

\*) My sincere thanks are due to Prof. Dr. C.G.G. van HERK of the Mathematical Centre of Amsterdam, for the statistical analysis.

Influence of age on the number of circulating granulocytes in the blood;  
significance of difference between the groups. Eosinophilic granulocytes per cu. mm. blood,  
in the fasting condition, directly after waking up between 6.30 and 7.30 a.m.,  
in the period October/November 1956

Age	Patients	Housemates	Controls	Wilcoxon test	
				Patients/housemates	Housemates/controls
0 - 5 yr.	1102.7 (15)	615.3 (40)	544.2 (58)	k 0.008	k n. s. *)
6 - 10 yr.	1165.9 (17)	532.5 (72)	358.8 (83)	> 10 <sup>-4</sup>	0.007
11 - 15 yr.	847.9 (16)	406.7 (45)	302.8 (73)	< 10 <sup>-4</sup>	0.0008
16 - 20 yr.	1001.7 (10)	375.4 (13)	205.4 (27)	0.009	0.0015
> 20 yr.	665.9 (16)	258.2 (92)	225.2 (105)	< 10 <sup>-4</sup>	n. s.

The figures between brackets indicate the number of test persons.

For the further data on the influence of sex and season, and purification of the group of housemates, reference is made to the tables in *Chapters 5 and 6*.

These chapters enable us to arrive at following conclusions. There proves to be a manifest effect of age of the number of eosinophilic granulocytes, in the control group and in the patients group (in a subjectively asthma-free stage) as well as in housemates.

All three groups show a tendency to a fall of the number of eosinophilic granulocytes until about the age of 15, although there are manifest differences in gradation. The arrest of the fall in the 16-20-year age group of the patients is a striking feature. Unfortunately, this group is too small to serve as a basis for far-reaching conclusions. It was considered that at this age inhalation allergens exert a great influence. It would be conceivable that intestinal allergens exert an influence on the average of the patient groups 0-5 and 6-10 years.

There is a significant difference in the degree of eosinophilia between patients and housemates, while both groups differ significantly from the control group.

As regards the group of housemates, also after removal of all ex-patients and persons who at some time had suffered from a major allergic syndrome, there still remains a significant difference with the control group in the age of 6-20 years.

The removal of urticaria patients from all groups does not exert any influence on the conclusions drawn.

In this investigation there was no demonstrable difference according to sex. This must however be investigated further because of the far-reaching consequences it would have. Based on the fact that before the age of puberty asthma and asthmatic bronchitis occur more frequently in boys than in girls, a greater degree of eosinophilia might be expected in the boys of these age classes in the group under study.

A seasonal influence is not demonstrable in the two almost consecutive periods of examination October/November.

In a supplementary investigation the influence of rising and breakfasting was studied under very rigid conditions in a number of prisoners sleeping in cells. It was shown that in thirty minutes'

\*) Non-significant, but k in expected direction.

time no effect of the stress of rising and breakfasting could be observed. In this way the influence of the diurnal rhythm is apparently abolished in the first half hour. There was however a slight diurnal effect in this group of adult men.

In this investigation the mean number of eosinophilic granulocytes per cu. mm., at 7 a. m., proved to be of the same order of magnitude as in the adult purified housemates and control subjects (from 20-30 yr. 211, 30-40 yr. 235, 40-60 yr. 203 eos./cu. mm.). In the control group older than 20 years this number was 225, in the housemates 258 eos./cu. mm.

ALERS gives for healthy fasting recruits the same values (249, 233 and 222 eos./cu. mm. in 60, 54 and 29 determinations, respectively, on different days).

The eosinophilia does not prove to be bound to asthmatic symptoms, although it is probable that the actual asthma is attended by an even higher degree of eosinophilia.

In the patients as group an eosinophilia remains existing in the subjectively asthma-free stage. The results of this investigation give an indication for the existence of a constitutional or familial element, but do not allow any conclusions with respect to the hereditary mechanism. The fact that the asthma-free housemates, also insofar as they are free of the major allergic syndromes, still show a significant eosinophilia points to a difference with normal persons. That the patients and housemates without affected ancestors also show differences with respect to the normal subjects, be it in a less marked degree, is, we believe, an indication of the intricacy of the hereditary mechanism, because, in view of the family anamnesis, it must be assumed that two previous generations had been free at least from clinically manifest asthma. It might however also constitute an objection against the anamnesis, or against the patient's memory.

When considering the outstanding figures in the various age groups it struck us that those with two affected ancestors occupy an important place among them. The groups of juvenile patients with one or two affected ancestors are however too small (also because they have to be split up into patients and housemates in various age groups) to base further conclusions regarding heredity on them without further detailed analysis.

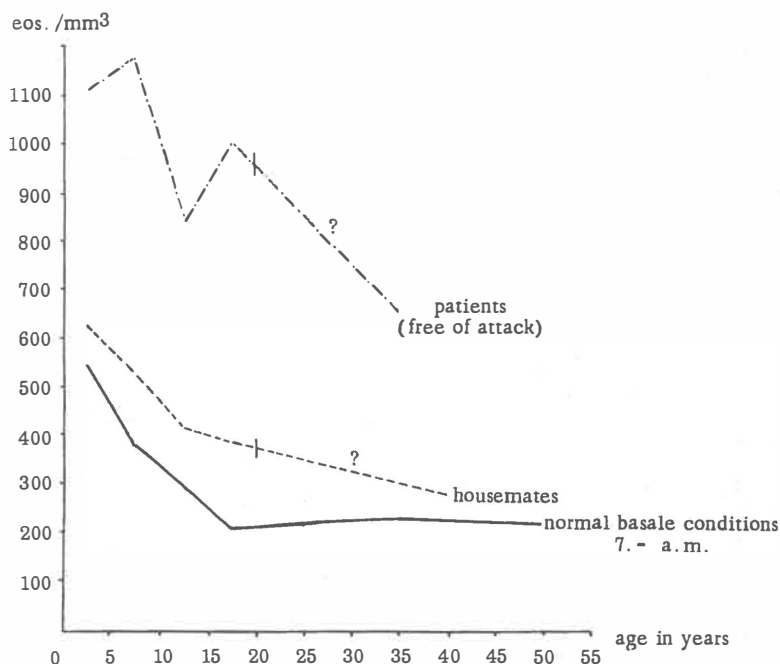
It was studied whether an explanation could be found for the other very high figures in the various groups. In a number of cases this was indeed possible.

Based on this study, we accept as normal value for the number of eosinophils per cu. mm. blood under basal conditions within half an hour after waking up (7. - a. m.):

0 - 5 years	500 eos./cu. mm.
6 - 10 years	400 eos./cu. mm.
11 - 15 years	350 eos./cu. mm.
16 - 20 years	250 eos./cu. mm.
> 20 years	250 eos./cu. mm.

### Conclusion

In normal persons there is a manifest effect of age on the number of eosinophilic granulocytes in the peripheral blood, which effect decreases until puberty. Influences based on sex difference were not demonstrated. In asthmatics in the asthma-free interval there is a higher degree of eosinophilia than in their housemates, who as group, however, also show a significant eosinophilia with respect to normal persons. In the groups with one or two asthmatic ancestors there is also an age effect, be it at a higher level. In the 16-20 year-old patients there is however an increase as compared with the condition before and after this age.



Graph  
Number of eosinophilic cells per cu. mm. blood in the various groups and at various ages

Due to the wide range of variation in the number of eosinophilic granulocytes in the various year classes within the groups, no conclusions regarding a possible asthmatic prognosis are allowed to be drawn on the basis of a single determination or individual comparison.

It was impossible to conclude to a certain hereditary mechanism on the basis of this investigation. In view of the evident higher counts of eosinophilic granulocytes in the patients, and also in the asthma-free housemates, than in the control persons,

a constitutional or familial factor must be assumed in asthma. What exactly is inherited forms no point of discussion in this study.

It was impossible to find out whether there is a difference in eosinophilia in patients suffering from asthma or asthmatic bronchitis. In our material the cases which could be considered as pure asthmatics without any signs or symptoms in the free interval is small. It is often even impossible to differentiate these groups completely from each other, either anamnestically or clinically, also due to the gradual transitions.

It is a matter of fact that a manifestation of the immediate type allergy, at any rate in the manifest stage, is attended by eosinophilia.

This investigation gives moreover indications for the occurrence of asthma in the wide sense of the word with eosinophilia, also in the subjectively asthma-free stage. This may even be more marked during the manifestations. The relationship between asthma and allergy in a limited sense formed no part of our investigation.

Is there any use for further speculation? In our opinion only if it serves as a guide in the formulation of a working hypothesis to solves the asthma problem.

The results of our study suggest a relation between the ever decreasing number of circulating eosinophils in the growing individual and the involution of lymphoid tissue, the decrease of circulating lymphocytes and the increase in 17-keto en 11-oxy-corticosteroids excretion in the children growing to maturity. Because this is found also in normal individuals it also suggests a relation to the "spontaneous" trend to improvement which characterizes the same period of life.

The question immediately arises whether in the advanced age groups the reverse takes place and whether decrease of the pituitary adrenal activity is responsible for the increase in (asthmatic) bronchitis in older age groups, a theory for which some supporting facts exist. A question worth while to be investigated along the same lines. A positive answer might serve as an additional link in the chain of the theory of asthmagenesis.

## LITERATUUR

*Hand- en Studieboeken:*

*Allergie* K. HANSEN  
Georg Thieme Verlag 1957

*Allergy in practice* S. M. FEINBERG  
The Yearbook Publ. 1946

*Bacterial and Mycotic infections of man* R. J. DUBOS  
Lippincott. comp. 1952

M. W. CHASE The allergic state

H. P. TREFFERS Serology and immunochemistry

*Beginnelsen der algemene bacteriologie en immuniteitsleer*  
JULIUS H. W.  
Enschede & Zn Haarlem 1935

*The Chest and the Heart* J. A. MEYERS and C. A. MCKINLAY  
Charl. Thomas, Springfield 1948

R. V. ELLIS Allergic diseases of the chest

*Clinical Allergy* F. K. HANSEL  
The C. V. Mosby Company 1953

*Clinical Allergy* L. TUFT  
Saunders Comp. Philadelphia 1938

*Handbuch der Inneren Medizin* Band IV, Deel II. MOHR-STAEHELIN  
Springer Verlag 1956

B. NOELPP, I. NOELPP-ESCHENHAGEN: Asthma bronchiale

K. LOTTENBACH : Das Lungenemphyseem

A. F. ESSELIER : Die eosinophilen Lungenin-  
filtrate

W. LÖFFLER : Die Lungenatelektase

*Handbook of Hematology* H. DOWNEY  
Vol. 1 1948 Paul B. Hoeber Inc.

A. R. RINGOEN Eosinophile leucocytes and eosinophilia

*Die Immunitätsforschung* R. DOERR  
Springer Verlag I. Antikörper 1947  
III. Die Antigene 1948

*Immunity, hypersensitivity, serology* S. RAFFEL  
Appleton-Century-Croft 1953

*Lehrbuch der Inneren Medizin* L. HEILMEYER  
Springer Verlag 1955

J. FREY a. Krankheiten der Atmungsorgane  
b. Allergische Erkrankungen

*Verder geraadpleegde literatuur:*

- ABRAMSON, H. A. (1951)  
Practical aspects of the somatic and psychiatric treatment of asthma.  
1. Internat. Congr. Allergy Zürich, p. 812  
S. Karger - Basel (1952)
- ACLAND, J. D. - GOULD, A. H. (1956)  
Normal variation in the count of circulating eosinophils in man.  
J. Physiol. Vol. 133, p. 456
- ALBRIEUX, A. S. - PEREYRA, E. (1952)  
Estudio comperativo de la eosinofilia en la sangre venosa y digital.  
Su aplicación como test de suficiencia suprarrenal.  
Arch. Soc. biol. Montevideo Vol. 19, p. 52
- ALERS, Chr. J. (1955)  
De bijnierfunctie bij asthma bronchiale.  
Dissertatie Utrecht
- ANDERSSON, E. (1956)  
Diagnostic use of alterations in eosinophils after injection of histamine  
into allergic patients.  
Acta Allergol. Vol. 10, p. 246
- ANDERSSON, E. (1953)  
Adrenal cortical function in bronchial asthma and its diagnostic value.  
Acta Allergol. Vol. 6, p. 107
- APPEL, W. (1939)  
Über die Tagesschwankungen der Eosinophilen.  
Ztschr. ges. exper. Med. Vol. 104, p. 15
- APPEL, W. - HANSEN, K. J. (1952)  
Lichteinwirkung, Tagesrhythmik der eosinophilen Leukocyten und Hypophysennebennierenrindensystem.  
Deutsches Arch. Klin. Med. Vol. 199, p. 530
- ARBESMAN, C. E. - SCHNEIDER, M. A. - GREENE, D. G. - OS-GOOD, H. (1952)  
Intravenous ACTH and oral cortisone in treatment of bronchial asthma.  
J. Allergy Vol. 23, p. 293
- ARCHER, R. K. (1956)  
The eosinophilic response in the horse to injections of histamine, ACTH and cortisone.  
J. Path. and bact. Vol. 72, p. 87
- BAER, B. - ADORF, A. - GROSS, R. (1955)  
Die Phagocytosetätigkeit der eosinophilen Leukocyten unter dem Einfluss von Cortison und Hydrocortison.  
Arztl. Forsch. Vol. 9, p. 98
- BANERJEE, R. N. (1954)  
Pulmonary eosinophilia.  
Antiseptic 51/2, p. 100
- BEST, W. R. - KARK, R. M. - MUEHRCKE, R. C. - SAMTER, M. (1953)  
Clinical value of eosinophil counts and eosinophil response tests.  
J. A. M. A. Vol. 151, p. 702

BICKEL, G. (1950)

Valeur de l'eosinophilie dans le diagnostic des états allergiques.

Acta Allergol. Vol. 2, supp. 1, p. 57

BIERMAN, H. R. - BYRON, R. L. - KING, F. W. - PETRAKIS, N. L. (1952)

Release of leukocytes and platelets from pulmonary circulation by epinephrine.

Blood Vol. 7, p. 683

BIERMAN, W. H. (1954)

Sinusitis bij kinderen.

Dissertatie Amsterdam

BOHROD, M. G. (1954)

Histologie of allergic and related lesions.

Progr. in Allergy Vol. 4, p. 42

BONNER, C. D. - HOMBURGER, F. (1951)

Some factors altering the level of circulating eosinophils.

Bull. New Engl. Med. Centre Vol. 13, p. 187

BONNER, C. D. (1952)

Eosinophil levels as index of adrenal responsiveness.

Factors that affect value of eosinophil counts.

J. A. M. A. Vol. 148, p. 634

BOWEN, R. (1953)

Allergy in identical twins.

J. Allergy Vol. 24, p. 236

BRAY, G. W. (1931)

The hereditary factor in hypersensitiveness, anaphylaxis and allergy.

J. Allergy Vol. 2, p. 205

BROCARD, H. - RENAUD, Cl. - DRUTTEL, P. (1955)

Etude comparée du test à l'acétylcholine et de l'éosinophilie dans le diagnostic biologique de l'asthma.

J. Franc. méd. et chir. thorac. Vol. 9, p. 172

BUFFUM, W. R. - FEINBERG, B. (1940)

Bronchial asthma in 3 pairs of identical twins.

J. Allergy Vol. 11, p. 604

BULLEN, S. (1952)

Correlation of clinical and autopsy findings in 176 cases of asthma.

J. Allergy Vol. 23, p. 193

CAPE, R. D. T. - THOMAS, J. W. - PALMER, R. A. (1952)

Effect of adrenal steroids on eosinophils.

Canad. M. A. J. Vol. 66, p. 441

ten CATE, H. J. (1954)

Onderzoek bij asthma-patiënten naar overgevoeligheid voor verstoffen allergieextracten.

Dissertatie Groningen

CODE, C. F. (1944)

The mechanism of anaphylactic and allergy reactions.

An evaluation of the role of histamine in their production.

An. Allergy Vol. 2, p. 475



- CODE, C. F. (1952)  
Histamine in blood  
Physiol. Rev. Vol. 32, p. 47
- COOMBS, R. R. A. (1951)  
Serological Problems in Allergy.  
Int. arch. Allergy Vol. 2, p. 252
- CROFTON, J. W. - LIVINGSTONE, J. L. - OSWALD, N. C. - ROBERT-  
SA, T. M. (1952)  
Pulmonary eosinophilia.  
Thorax Vol. 1, p. 35
- DALTON, A. J. (1949)  
The eosinophil leucocyte, eosinophilia and allergy.  
Lancet Vol. 2, p. 607
- DALTON, A. J. - SELYE, H. (1946)  
The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation.  
J. Clin. endocrinol. Vol. 6, p. 117
- DAMAS MORA, M. (1951)  
Valeur diagnostique et pronostique de l'éosinophilie dans les maladies  
allergiques.  
Acta Allergol. Vol. 4, p. 253
- DESCHIENS, R. - POIRIER, M. (1951)  
Les caractères différentiels des hypereosinophilies en fonction de  
leur ethiologie.  
Presse Med. Vol. 63, p. 917
- DOELEMAN, F. (1957)  
Sociaal geneeskundige studies over asthma bronchiale.  
van Gorcum, Assen
- DONATO, R. A. - STRUMIA, M. M. (1952)  
Exact method the count camber of eosinophil in capillar blood and its  
application to the study of the diurnal cycle.  
Blood Vol. 7, p. 1020
- DRUKKER, S. (1946)  
Clinische waarnemingen bij asthma bronchiale.  
Dissertatie Leiden
- DUNER, H. - PERNOW, B. (1956)  
The urinary excretion of histamine in a case of Loefflers syndrome.  
Acta Med. Scandinav. Vol. 156, p. 313.
- DURGIN, M. L. - MEYER, R. K. (1951)  
Effect of adreno-cortical extracts on bone marrow eosinophiles of  
mice.  
Endocrinology Vol. 48, p. 518
- ENGEL, E. (1955)  
Eosinofile celler i ekspektoratet ved asthma bronchiale.  
Tskr. Norske Laegeforen. Vol. 75, p. 46
- ESSELIER, A. F. - WAGNER, K. F. (1952)  
The kind of action of ACTH on the eosinophile cell system.  
Acta haematol. Vol. 8, p. 63

ESSELIER, A. F. - JEANNERET, R. L. - MORANDI, L. (1954)  
The mechanism of glucocorticoid eosinopenia.  
Contribution to the physiology of eosinophile granulocytes.  
Blood Vol. 9, p. 531

EXTER, P. van (1953)  
Het bronchografisch onderzoek bij asthmapatienten.  
Dissertatie Amsterdam

FEHMERS, G. A. - GOOSZEN, J. A. H. - MAAS, J. W. - SJOUKES, P.  
STRENGERS, Th. - VERSCHURE, J. C. (1956)  
Studies on histamine (1).  
Acta allergol. Vol. 10, p. 109

FELDMAN, S. - FEINMESSER, M. - LANDAU, J. (1954)  
Decreased endogenous morning eosinopenia in deaf children.  
Acta Med. Scandinav. Vol. 149, p. 485

FISHER, B. F. - FISHER, E. R. (1951)  
Observation on the eosinophil count in man.  
Am. J. M. Sc. Vol. 221, p. 121

FLINK, E. B. - HALBERG, F. (1952)  
Clinical studies on eosinophil rhythm.  
J. clin. Endocrinol. Vol. 12, p. 922

FLORIJN, E. - SMITS, C. (1947)  
Het tellen van bloedcellen.  
N. T. v. G. Vol. 91, p. 3292

FORMIJNE, P. (1951)  
Allergy and constitution.  
1. Internat. Congr. Allergy Zürich, p. 409  
S. Karger - Basel (1952)

FRANCIS, C. A. (1951)  
The nasal septal reflex.  
1. Internat. Congr. Allergy Zürich, p. 788  
S. Karger - Basel (1952)

FRANSSEN, M. G. C. (1952)  
Enige aspecten van de sinusitis maxillaris chronica purulenta.  
Dissertatie Leiden

FRANSSEN, M. G. C. (1954)  
Hooikoorts.  
Symposion hooikoorts. Ned. ver. voor Allergie Leiden

FRIEDEWALD, V. E. (1952)  
Is skin testing in allergic patients worth the effort?  
J. Allergy Vol. 23, p. 420

FRIES, J. H. (1952)  
Röntgenstudies of allergic children with disturbances of the pylorus  
resulting from food sensitivity.  
J. Allergy Vol. 23, p. 39

GEIRINGER, E. (1949)  
The menstrual cycle.  
Lancet Vol. 2, p. 84

- GELFAND, M. L. - SHEARN, M. A. (1952)  
Absence of eosinopenic response to ACTH administration by the aerosol route in normal subjects.  
Proc. soc. exp. biol. Vol. 80, p. 134
- van GEUNS, H. A. (1953)  
Provocationtests and bronchial asthma in the high mountains.  
Acta Allergol. Vol. 10, p. 194
- van GEUNS, H. A. (1956)  
Ueber den Wert intrakutaner Hauttests.  
Acta Allergol. Vol. 10, p. 39
- van GINKEL, J. H. R. (1953)  
Longinfiltraten met eosinophilie.  
N. T. v. G. Vol. 96, p. 472
- GODLOWSKI, Z. Z. (1952)  
The fate of eosinophils in hormonally induced eosinopenia and its significance.  
J. Endocrinol. Vol. 8, p. 102
- GROEN, J. - v. d. HORST, L. - BASTIAANS, J. (1951)  
Grondslagen der klinische psychosomatiek.  
Haarlem, Erven Bohn
- GROEN, J. - BASTIAANS, J. (1953)  
Psychosomatische en allergische opvattingen over de ontstaanswijze van het asthma bronchiale; een poging tot synthese.  
Psyche en Allergische ziekten, Stenfert Kroese p. 43
- GROEN, J. - BASTIAANS, J. - HELLINGA, G. - v. d. VALK, J. M. (1953)  
Psychosomatische onderzoeken tijdens de behandeling met ACTH.  
N. T. v. G. Vol. 97, p. 2887
- GROEN, J. - BASTIAANS, J. - v. d. VALK, J. M. (1955)  
Syndroom-verschuiving en -onderdrukking en haar betekenis voor de interne en psychiatrische kliniek.  
N. T. v. G. Vol. 99, p. 1001
- GROSS, R. (1954)  
Biology and regulation of eosinophilic granulocytes.  
Rev. hématol. Vol. 9, p. 504
- GROSS, R. (1954)  
Zu den Beziehungen zwischen Blut- und Organ-eosinophilen, besonders bei allergisch-entzündlichen Erkrankungen und unter Corticoiden.  
Verhandl. Dtsch. Kongress Vol. 60, p. 736
- GROSS, R. - SCHMIDT, G. H. H. (1954)  
Ueber die Relativität des Antagonismus zwischen Corticoiden und Blut-eosinophilen.  
Klin. Wchnschr. Vol. 32, p. 245
- GUTMANN, M. J. (1951)  
The influence of constitution on the manifestations of allergic diseases.  
1. Internat. Congr. Allergy Zürich, p. 414
- S. Karger - Basel (1952)

- HAINE, Katherine M. D. (1951)  
Circulating eosinophils in children in health and disease.  
*Pédiatrics* Vol. 7, p. 408
- HALBERG, B. - FLINK, E. B. - VISSCHER, M. B. (1951)  
Alteration in diurnal rhythm in circulating eosinophil level in adrenal insufficiency.  
*Am. J. Physiol.* Vol. 167, p. 791
- HALBERG, F. - FLINK, E. B. - VISSCHER, M. B. (1951)  
Diurnal rhythmic changes in blood eosinophil levels in health and in certain diseases.  
*Journal Lancet* Vol. 71, p. 312
- HALBERG, F. - ULSTROM, R. A. (1952)  
Morning changes in number of circulating eosinophils in infants.  
*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* Vol. 80, p. 747
- HALBERG, F. (1955)  
Experimentelles zur Physiologie des Nebennierenzyklus.  
*Act. med. scandinav.* Vol. 92, p. 152
- HAMPTON, S. F. (1952)  
Intravenous ACTH in the treatment of allergic diseases.  
*J. Allergy* Vol. 23, p. 493
- HANHART, E. (1951)  
Konstitutionsprobleme der Allergie.  
*Int. arch. Allergy* Vol. 2, p. 243
- HANHART, E. (1951)  
Die Bedeutung der Konstitution und Vererbung für die Manifestation allergischer Krankheiten.  
1. Internat. Congr. Allergy Zürich, p. 398  
S. Karger - Basel (1952)
- HANSEL, F. K. (1953)  
Outline on allergy as related to otolaryngology.  
*Prog. in ophthalm. and otolaryngol.* vol. 1
- HANSEN, K. (1954)  
Ueber den Prausnitz-Küstnerschen Versuch.  
*Acta Allergol.* Vol. 7, p. 163
- HENNING, N. - SCHRICKER, Th. (1955)  
Die Eosinophilie im Blutbild.  
*Med. Klin.* Vol. 50, p. 1889
- HERBERT, P. - de VRIES, J. A. - ROSE, B. (1951)  
Studies on the effect of the administration of pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) to a case of Loeffler's syndrome and a case of tropical eosinophilia.  
*J. Allergy* Vol. 21, p. 1
- HILLS, A. G. - FORSHAM, P. H. - FINCH, C. A. (1948)  
Changes in circulating leucocytes induced by the administration of pituitary adrenocorticotrophic hormone in man.  
*Blood*, Vol. 7, p. 755

- HORNECK, K. G. (1940)  
Zur Erbpathologie der allergischen Erkrankungen.  
Ztschr. f. Vererbungs u. Konstitutionslehre Vol. 24, p. 161
- HORTON, B. F. (1957)  
Histaminic cephalgia: Provocative Tests.  
Triangel, Sandoz 3, p. 66
- HUET, G. J. (1953)  
Psychomatiek en klinische symptomen bij het asthma van kinderen.  
Psyche en Allergische ziekten, Stenfert Kroese, p. 101
- HUET, G. J. (1954)  
De constitutionele stigmata bij het asthma van kinderen.  
Ned. Maandbl. Kinderen. Leiden, Vol. 22, p. 73
- HUET, G. J. (1955)  
Asthma en geboortenummer bij kinderen.  
N. T. v. G. Vol. 99, p. 3501
- ISRAELS, A. A. (1952)  
Asthma bronchiale, etterige (bacteriële) bronchitis en het endocrine systeem.  
Dissertatie Groningen
- ISRAELS, A. A. (1953)  
ACTH bij asthma.  
N. T. v. G. Vol. 97, p. 2902
- JENNINGS, P. B. (1951)  
A report of two cases of eosinopenia in status asthmaticus.  
J. Med. Soc. Vol. 48, p. 507
- JIMENEZ DIAZ, C. - ARJONA, A. - PERIANES, J. (1955)  
Studies on Histamine in Allergic patients.  
Int. arch. Allergy Vol. 6, p. 243
- de JONGE, G. A. - VEENLAND, B. M. - van GEUNS, H. - LEEMHUIS, A. L. - ISRAELS, A. A. - ORIE, N. G. M. (1952)  
Thorn test 1 and 2 and reaction to stress in asthmatics and normal individuals.  
Acta Allergol. Vol. 5, p. 270
- de JONGE, G. A. e. a. (1953)  
Het effect van ACTH, adrenaline, zwavelolie-suspensie en physiologische zoutoplossing op het aantal eosinophile cellen in het perifere bloed bij gezonde proefpersonen en asthmaliijders.  
N. T. v. G. Vol. 97, p. 2893
- KAINE, H. D. - SELTZER, H. S. - CONN, J. W. - ARBOR, A. (1955)  
Mechanism of diurnal eosinophil in man.  
J. Lab. and Clin. Med. Vol. 45, p. 247
- KILE, R. L. - RUSK, H. A. (1940)  
Case of cold urticaria with unusual family history.  
J. A. M. A. Vol. 114, p. 1067
- KLEIN, S. P. (1942)  
Serologische studies bij allergische desensibilisatie.  
Dissertatie Amsterdam

KOSTER, L. - ALERS, C. (1953)

Reacties op zware lichaamsinspanning en het gedrag van de eosinophiele leucocyten.

N. T. v. G. Vol. 97, p. 940

KOSTER, L. - van WESTRUNEN, E. - ALERS, C. J. (1953)

Reacties van vasolabiele personen op zware lichaamsinspanning en het gedrag van de eosinophiele leucocyten.

N. T. v. G. Vol. 97, p. 2079

KREMER, W. (1953)

Is asthma een psychosomatisch of een allergisch verschijnsel.

Psyche en Allergische ziekten. Stenfert Kroese, p. 72

ŁARACH, J. H. - ALMIJ, Th. P. (1948)

Changes in circulating eosinophils in man following epinephrine, insulin, and surgical operations.

Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. Vol. 69, p. 499

LIND VAN WIJNGAARDEN, C. de (1953)

Welke waarde moet men aan psychische factoren toekennen bij het ontstaan van asthma bronchiale?

Psyche en Allergische ziekten. Stenfert Kroese, p. 92

LOFFLER, W. - ESSELIER, A. F. - MEYER, G. de - MORANDI, I. (1952)

Flüchtige Lungeninfiltrate mit Bluteosinophilie nach therapeutischen Olinjektionen.

Schweiz. Med. Wchnschr. Vol. 82, p. 777

LOUCH, C. - MEYER, R. K. - EMLÉN, J. T. (1953)

Effect of stress on diurnal fluctuations in eosinophils of the laboratory mouse.

Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. Vol. 82, p. 668

LOUWEREINS, B. - SMELIK, P. G. (1954)

The mechanism by which implanted oestradiol delays the eosinopenic response to stress.

Acta endocrinol. Vol. 16, p. 377

MANNERS, T. (1951)

New deluting fluid for eosinophil count.

Brit. M. J. Vol. 1, p. 1429

MARRACK, J. R. (1951)

The biological significance of complete and incomplete antibodies.

Int. arch. Allergy Vol. 2, p. 264

MARSHALL CHALMERS, J. N. (1956)

Blood eosinophilia.

Practitioner Vol. 176, p. 687

MARTI, H. R. - ESSELIER, A. F. - MORANDI, L. (1955)

Morphologisch-biologische Untersuchungen in Eosinophilen Granulocyten.

Schweiz. Ztschr. allg. Path. Vol. 18, p. 1164

MONGAR, J. L. - SCHILD, H. O. (1955)

Inhibition of histamine release in anaphylaxis.

Nature London Vol. 176, p. 163

- MUEHRCKE, R. C. - ECKERT, J. - KARK, R. M. (1952)  
Statistical study of absolute eosinophil cell counts in healthy young adults.  
J. Lab. Clin. Med. Vol. 40, p. 161
- MULDER, J. (1949)  
Dagelijks voorkomende ziekten der luchtwegen en longen.  
Vorder. der. gen. 1945-1948. Univ. Pers Leiden
- MULDER, J. (1952)  
Bacteriële bronchitis en haar anti-bacteriële behandeling.  
De ziekten van luchtwegen, longen en borstvlies.  
Aanwinsten, 2de serie. Elsevier Amsterdam
- MULKENS, R. (1951)  
Dagschommelingen der leucocyten.  
N. T. v. G. Vol. 95, p. 3542
- NAIDEN, E. - ROSS, S. (1954)  
The total circulating eosinophil count under environmental and stress stimuli.  
J. Paediat. Vol. 44, p. 145
- NIEKERK, J. van (1934)  
Constitutie en allergische ziekten.  
Dissertatie Leiden
- OLIVIER, H. R. - CANY, J. - PANZANI, R. (1951)  
Le test à l'acétyl-choline dans l'asthma bronchique.  
1. Internat. Congr. Allergy Zürich, p. 858  
S. Karger - Basel (1952)
- NOELPP, B. - NOELPP-ESCHENHAGEN, I. (1951)  
Bedingte Reflexe beim Asthma Bronchiale.  
1. Internat. Congr. Allergy Zürich, p. 783  
S. Karger - Basel (1952)
- OPIE, E. L. (1924)  
Acute inflammation caused by antibody in an animal previously treated with antigen.  
J. Immun. Vol. 9, p. 255
- ORIE, N. G. M. - de JONGE, G. - VEENLAND, B. (1951)  
The adrenalin test (Thorn II) in normal and asthmatic individuals.  
1. Internat. Congr. Allergy Zürich, p. 905  
S. Karger - Basel (1952)
- ORIE, N. G. M. - ISRAELS, A. A. (1953)  
Role of bacterial bronchial infection in bronchial asthma.  
Acta Allergol. suppl. 3, vol. 6, p. 73
- ORIE, N. G. M. - HUIZINGA, E. - ISRAELS, A. A. (1954)  
Over bronchiëctasieën.  
Geneesk. Bladen Vol. 46, p. 1
- PANZENLAGER, H. - SPEIRS, R. (1953)  
Effect of horse serum, adrenal hormones and histamine on the number of eosinophils in the blood and peritoneal fluid of mice.  
Blood, Vol. 8, p. 536

- PATHAK, C. L. - KAHALI, B. S. (1957)  
Cyclic variations in the eosinophil count during the phases of the menstrual cycle.  
J. Clin. Endocrinol. Vol. 17, p. 862
- PATON, W. D. M. (1957)  
Histamine metabolism.  
Int. Arch. allergy Vol. 6, p. 203
- PLAS, v. d. M. C. (1951)  
Studie over de behandeling van haemophilusbronchitis met antibacteriële stoffen.  
Dissertatie Leiden
- PRAKKEN, J. R. - WOERDEMAN, M. J. (1952)  
Eosinophile cellen en mestcellen.  
N. T. v. G. Vol. 96, p. 1106
- QUARLES van UFFORD, W. J. (1953)  
Bijnierfunctieproeven en behandeling met ACTH van urticaria.  
N. T. v. G. Vol. 97, p. 2909
- QUARLES van UFFORD, W. J. (1954)  
Het onderzoek van de hooikoortspatient.  
Hooikoorts-symposium. Ned. Ver. v. Allergie. Leiden 1954
- RADNÓT, M. - TOROK, E. (1957)  
Die Tageschwankung der Eosinophilenzahl und des intra-okularen Druckes.  
Klin. Monatsbl. Augenh. Vol. 130, p. 763
- RANDOLPH, T. G. (1949)  
Differentiation and enumeration of eosinophils in the counting chamber with a glycol stain.  
J. Lab. Clin. Med. Vol. 34, p. 1696
- RATNER, B. (1937)  
Does heredity play a rôle in the pathogenesis of allergy?  
J. Allergy Vol. 8, p. 273
- RATNER, B. - SILBERMAN, D. (1953)  
Critical analysis of the hereditary concept of allergy.  
J. Allergy Vol. 24, p. 371
- REcant, L. - HUME, D. M. - FORSHAM, P. H. - THORN, G. W. (1950)  
Studies on the effect of epinephrine on the pituitary-adrenocortical system.  
J. Clin. endocrinol. Vol. 10, p. 187
- RENOLD, A. E. - QUICKLEY, T. B. - KENNARD, H. E. - THORN, G. W. (1951)  
Reaction of the adrenal cortex to physical and emotional stress in college oarsmen.  
Nw England J. Med. Vol. 244, p. 754
- ROCHA e SILVA, M. (1955)  
Histamine, its role in anaphylaxis and allergy.  
Thomas Springfield, Illinois



- ROCHA e SILVA, M. (1957)  
Histamine.  
Triangel - Sandoz Vol. 3, p. 1
- RUD, F. (1947)  
The eosinophil count in health and mental disease.  
Acta psychiat. et neurol. suppl. 40, p. 443
- RUMKE, C. L. (1953)  
Het aantal eosinophile granulocyten in het bloed gedurende training.  
Dissertatie Groningen
- RUMKE, C. L. (1954)  
The influence of ascorbic acid on the decrease in the number of eosinophils after smallpox-vaccination.  
Acta Endocrinol. Vol. 16, p. 285
- RUMKE, C. L. (1954)  
De fouten bij de telling van bloedcellen in een telkamer.  
N. T. v. G. Vol. 98, p. 3480
- SAMTER, M. (1949)  
The response of eosinophils in the guinea pig to sensitization, anaphylaxis and various drugs.  
Blood, Vol. 4, p. 217
- SCHITTENHELM, A. (1936)  
Eosinophile leucocyten.  
Die Krankheiten des Blutes und der blutbildende Gewebe.  
Lehrbuch der inneren Medizin, Springer Verlag 1955.
- SCHLEINZER, R. (1951)  
Experimentelle Untersuchungen über Störungen des Stoffwechsels beim Asthma Bronchiale.  
1. Internat. Congr. Allergy p. 398  
S. Karger - Basel (1952)
- SCHOOK, J. E. C. (1956)  
Seizoen-astma  
N. T. v. G. Vol. 100, p. 3082.
- SCHWARTZ, M. (1952)  
Is migraine an allergic disease ?  
J. Allergy Vol. 23, p. 427
- SCHWARTZ, M. (1952)  
Heredity in bronchial asthma.  
Acta allergol. Vol. 5, suppl. 2
- SELEY, H. (1946)  
The general adaptation syndrome and the disease of adaptation.  
J. Clin. Endocrinol. Vol. 6, p. 119
- SELYE, H. (1950)  
Stress.  
Acta Inc., Montreal 1950, p. 50

- SHANDS, H. C. - BARTTER, F. C. (1952)  
A statistical analysis of the ACTH test.  
Changes in the eosinophil count in normal and in psychoneurotic subjects.  
J. clin. endocrinol. Vol. 12, p. 178
- SOLLBERGER, A. (1955)  
Tagesschwankungen in der Streuung biologischer Wert.  
Acta med. scandinav. Vol. 307, p. 69
- SPAIN, W. C. - COOKE, R. A. (1924)  
The familial occurrence of hay fever and bronchial asthma.  
J. Immun. Vol. 9, p. 521
- SPEIRS, R. S. (1952)  
The principles of eosinophil diluents.  
Blood, Vol. 7, p. 550
- STORM van LEEUWEN, W. - NIEKERK, J. van (1928)  
Über die Bluteosinophilie bei Allergikern.  
Ztschr. ges. exper. Med. Vol. 63, p. 393
- STRENGERS, Th. - MAAS, J. W. (1956)  
Studies on histamine. On free and bound histamine.  
Acta Allergol. Vol. 10, p. 103
- STUART-HARRIS, C. H. - HANLEY, T. (1957)  
Chronic bronchitis, emphysema and cor pulmonale.  
John Wright & Sons Ltd., Bristol
- SWANSON, N. J. - BAUER, W. - ROPES, M. (1952)  
The evaluation of eosinophil counts.  
Lancet, Vol. 72, p. 129
- SWINEFORD, O. (1954)  
Asthma, classification of causes, recommended classification and critical review.  
J. Allergy Vol. 25, p. 151
- SZERB, J. C. (1953)  
The response of circulating eosinophile cells to morphine and related substances.  
Canad. J. Sc. Vol. 31, p. 8
- TAHKA, H. - KASSILA, E. (1955)  
Total circulating eosinophil count in children.  
Studies under various environmental conditions.  
Annales paediat. fenniae Vol. 1, p. 223
- THORN, G. W. - FORSHAM, P. H. - PRUNLY, F. T. G. - HILLS, A. G. (1948)  
A test for adrenal cortical insufficiency, response to pituitaryadrenocorticotrophic hormone.  
J. A. M. A. Vol. 137, p. 1005
- THORN, G. W. (1949)  
The diagnosis and treatment of adrenal insufficiency.  
Second edition 1951. Charl. Thomas publ. Springfield

- TIMAR, A. - SZABO, L. - KALDOR, L. (1953)  
 Untersuchung der absoluten Zahl der Eosinophilzellen von gesunden und kranken Säuglingen.  
 Acta med. Acad. scient. Hungar. p. 65
- TOCKER, A. M. (1949)  
 Dallas transitory pulmonary infiltrations with case report.  
 J. Allergy Vol. 20, p. 211
- TROELSTRA, J. A. (1956)  
 Besmetting met ascaris lumbricoides, in het bijzonder bij kinderen.  
 Dissertatie Groningen
- TURIAF, J. - MARLAND, P. - JEANJEAN, Y. (1956)  
 L'infiltrat pulmonaire chronique à cellules éosinophiles de l'asthma-tique.  
 J. franc. méd. et chir. thorac. Vol. 7, p. 353
- UHRBRAND, H. (1953)  
 The direct counting of circulating eosinophils.  
 Acta haematol. Vol. 9, p. 121
- UHRBRAND, H. (1953)  
 Relationen mellem antallet af eosinofile celler i blod og knoglemarv under saedvanlige forhold og under indvirkning af ACTH.  
 Ugesk. laeger, vol. 11, p. 115
- UHRBRAND, H. (1958)  
 The number of circulating eosinophils.  
 Acta med. scandinav. Vol. 160, p. 99
- UNGER, L. (1951)  
 The hospital treatment of bronchial asthma.  
 1. Internat. Congr. Allergy, Zürich, p. 398
- S. Karger - Basel (1952)
- VAHERI, E. (1956)  
 Nasal allergy with special reference to eosinophilia and histopathology.  
 Acta Allergol. Vol. 10, p. 203
- VARTIAINEN, I. - APAJALAHTI, J. (1955)  
 Circulating eosinophils, blood sugar and blood pressure after ingestion of casein.  
 Annales Med. int. Fenniae, Vol. 44, p. 95
- VAUGHN, J. (1952)  
 The stimulation of the eosinophil leucocyte.  
 J. Path. and Bact. Vol. 64, p. 91
- VAUGHN, J. (1953)  
 Discussion of the function of the eosinophile leucocyte.  
 Blood, Vol. 8, p. 1
- VERCAUTEREN, R. (1953)  
 The properties of the isolated granules from blood eosinophils.  
 Enzymologica Vol. 16, p. 1
- VERSCHOOF, K. J. H. (1957)  
 Over de functie van de bijnierschors in de gynaecologie en verloskunde en over de eosinofiele-cel-proef van Speirs en Meyer  
 Dissertatie Utrecht

- VOORHORST, R. (1956)  
Het tijdstip van adrenalinetoediening bij de proef van Thorn.  
N.T.v.G. Vol. 100, p. 999
- VOORHORST, R. (1957)  
Verder onderzoek naar de factoren die invloed hebben op de uitkomst van de adrenalineproef van Thorn.  
N.T.v.G. Vol. 101, p. 1949
- VOORZANGER, H. (1950)  
Het ijkken van telkamers en bijbehorende pipetten.  
N.T.v.G. Vol. 94, p. 1070
- WEINER, H. A. - MORKOVIN, D. (1952)  
Circulating blood eosinophils in acute infectious disease and the eosinopenic response.  
Am. J. Med. Vol. 13, p. 58
- WEISSBECKER, L. - HITZELBERGER, A. (1953)  
Gibt es ein Regulationssystem ACTH-Heparin?  
Klin. Wchnschr. Vol. 31, p. 288
- WILSON, P. (1952)  
Adrenocorticale reactie bij orthopaedische patienten.  
Lancet, Vol. 72, p. 82
- WOLF, S. - HOLMES, Th. H. (1950)  
An experimental approach to psychosomatic phenomena in rhinitis and asthma.  
J. Allergy, Vol. 21, p. 1
- WOLFER, R. (1951)  
Über die Bedeutung der Inhalations-Therapie mit sympathicomimetischen Aerosolen bei Bronchialasthma.  
1. Internat. Congr. Allergy Zürich, p. 880  
S. Karger - Basel (1952)
- WRIGHT, J. C. (1952)  
The effect of a folic acid antagonist, a methopterin, on the level of the circulating eosinophils on humans.  
Blood, Vol. 7, p. 743
- WIJSS, F. (1951)  
Untersuchungen über die Ursache der Bronchial asthmatischen Dispnoe.  
1. Internat. Congr. Allergy Zürich, p. 796  
S. Karger - Basel (1952)
- IJKELENSTAM, P. A. (1955)  
Bijdrage tot de kennis van het constitutionele eczeem.  
Dissertatie Amsterdam
- YOUNG, R. D. (1955)  
Prolonged pulmonary eosinophilia.  
Brit. J. Tuberc. Vol. 49, p. 129

september 1956

Geachte Collega,

Over het asthma bronchiale en verwante ziekten, is in de loop der jaren een veelheid van literatuur ontstaan, die helaas niet tot een volkomen opheldering van de ethiologie en nog minder tot een volledig afdoende therapie heeft geleid.

Een aantal factoren, die op het ontstaan, c.q. de verergering van astmatische klachten invloed hebben, zijn bekend. Het is echter in de praktijk bijna nooit mogelijk deze invloeden volledig uit te schakelen, zeker niet bij reeds oudere personen. Vaak is het een kwestie van persoonlijke instelling op welke factoren de meeste nadruk wordt gelegd. Dat de wijze van anamnese-opnemen daarbij een belangrijke rol kan spelen, werd in het Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde van 28 januari 1956 nog aardig geïllustreerd.

Het is reeds lang bekend, dat bij astma, hooikoorts en andere „allergische” aandoeningen een verhoogd eosinofielenpercentage in het perifere bloed kan bestaan. De laatste jaren is dit meer in de belangstelling komen te staan door onderzoeken over het gedrag van de eosinofielen bij toediening van A.C.T.H. en door publicaties over de bijnierfunctie bij „stress”-reacties waarbij het gedrag van de eosinofielen o.a. als maatstaf wordt gebruikt. In enige recente studies worden op deze wijze vergelijkende onderzoeken gedaan over de bijnierfunctie bij astmapatienten vergeleken met die bij „normalen”.

Uitgaande van de mogelijkheid dat er een correlatie zou kunnen bestaan tussen het optreden van het „astmasyndroom” en een afwijkend aantal eosinofiele cellen in het perifere bloed – (te bepalen onder basale condities, om zoveel mogelijk de invloed van „stress” factoren uit te schakelen) – zou ik gaarne een onderzoek instellen naar het nuchter bepaalde aantal eosinofiele cellen in een serie gezinnen waarvan één of meer kinderen lijdende zijn of recent geleden hebben aan astma, astmatische bronchitis, dauwworm, eczeem, hooikoorts enz., en deze vergelijken met de uitkomsten van overeenkomstige bepalingen bij een groep gezinnen waarin deze afwijkingen niet voorkomen.

De welwillende medewerking van huisartsen is bij een dergelijk onderzoek echter noodzakelijk. Ik doe daarom gaarne een beroep op U om mij bij dit onderzoek, dat mogelijk zal kunnen bijdragen tot verdere exploratie van het astmaprobleem, behulpzaam te willen zijn. U zoudt mij zeer verplichten indien U mij adressen wilt geven, zowel van enige gezinnen waarin bovengenoemde afwijkingen voorkomen, als van enige „controle”-gezinnen waarin deze afwijkingen onbekend zijn. Het gaat speciaal om deze laatste, niet al te kleine gezinnen, die ik anders moeilijk kan bereiken.

Indien U, bij de op te geven families bovendien nog een goedwoord wilt doen, zal ik dit extra op prijs stellen. Te Uwer oriëntatie zijn enige conceptbrieven voor in het onderzoek te betrekken gezinnen bijgevoegd, welke eventueel reeds door U kunnen worden afgegeven.

Met collegiale groeten,

Geachte Heer/Mevrouw,

Om patienten die lijden aan ziekten, waarbij klachten ontstaan welke wij samenvatting als behorende tot het astmasyndroom, waaronder begrepen het echte astma, de astmatische bronchitis, de telkens optredende infecties in neus, kaakholten, keel en diepere luchtwegen, doch ook hooikoorts en dauwworm, in de toekomst beter te kunnen helpen, dient nog veel te worden onderzocht. Van de aangeboren en verworven oorzaken en van de invloed van nerveuze spanningen weten wij nog lang niet voldoende en zeker niet het juiste verband. Op verschillende plaatsen in het land wordt hiernaar thans een onderzoek ingesteld.

Het ligt in mijn bedoeling in dit najaar in Haarlem en omgeving bij een aantal patienten die aan deze ziekten lijden, een onderzoek in te stellen naar bepaalde bestanddelen in het bloed. Daarvoor is tevens nodig het onderzoek van alle gezinsleden en van een groot aantal personen, waarbij deze klachten juist niet en liefst ook niet in hun familie voorkomen. Gaarne doe ik een beroep op Uw medewerking.

Indien U aan dit onderzoek zoudt willen meewerken, dan kunt U na nader overleg, verwachten dat door of namens mij 's morgens voor het opstaan van de kinderen van ieder van Uw gezinsleden een druppel bloed voor onderzoek wordt afgenomen.

Wilt U in dit geval bijgaand vragenformulier invullen, dit is nodig om te kunnen beoordelen of en hoe Uw gezin in het onderzoek kan worden gepast. U krijgt dan t.z.t. tijdig nog nader bericht. Ik kan U echter nu al mededelen dat het de bedoeling is dat de dag voorafgaande aan het onderzoek geen zeer zware lichamelijke inspanning mag worden verricht, dus ook geen wedstrijdsport, geen grote fietstochten enz. Tevens dient het vermeden te worden de laatste 12 uur tevoren medikamenten in te nemen en evenmin is het gewenst voedsel te gebruiken waarvan U weet dat dit minder goed verdragen wordt.

U bij voorbaat dankend voor Uw medewerking, welke op hoge prijs zal worden gesteld,

hoogachtend,

## VRAGENFORMULIER

Gezin:

Adres:

Wilt U in onderstaande tabel de leeftijden van alle tot Uw gezin behorende personen invullen en een kruisje zetten in een van de vakjes achter diegene van de gezinsleden, die aan één of meerdere van de genoemde ziekten lijdt of heeft geleden.

Bij degenen, die er het laatste jaar aan hebben geleden gaarne twee kruisjes.

	geb. jaar en geslacht	astma	astmatische bronchitis	hooikoorts	dauwworm (eczeem) op jeugdige leeftijd	herhaalde neus-, keel- ontsteking	„galbulten” overgevoeligheid voor voedsel enz.
vader	m						
moeder	v						
1e kind							
2e kind							
3e kind							
4e kind							
5e kind							
6e kind							
7e kind							
8e kind							

Indien er meer kinderen zijn, dan aan de andere kant opgeven alstublieft!

Komt een van deze ziekten voor bij de ouders van de man? Vader of Moeder?

Hoeveel broers en zusters heeft de man?

Bij hoeveel komt of kwam een van deze ziekten voor?

Welke? Tot welke leeftijd?

Komt een van deze ziekten voor bij de ouders van de vrouw? Vader of Moeder?

Hoeveel broers en zusters heeft de vrouw?

Bij hoeveel komt of kwam een van deze ziekten voor?

Welke? Tot welke leeftijd?

Hebt U voorkeur voor een bepaalde dag in de week, waarop het onderzoek zou moeten plaats vinden? Zo ja, welke .....

Op welke tijd staat de eerste van Uw gezin op? ..... Vindt U goed dat er dan direkt iemand komt voor het afnemen van het bloed?

Het is het beste de kleine kinderen van tevoren niet in te lichten.

Welke periode komt U het beste uit?

tweede helft oktober/eerste of tweede helft november?

Een enveloppe voor het terugzenden van dit vragenformulier gaat hierbij.

Geachte Heer/ Mevrouw,

Uw toezegging te willen medewerken aan het onderzoek van het astma-vraagstuk, heb ik in dank ontvangen.

U kunt er op rekenen dat ..... 's morgens om ..... uur, iemand bij U komt om elk van Uw gezinsleden een druppel bloed af te nemen voor dit onderzoek.

Indien deze dag U niet gelegen komt, verzoek ik U bijgevoegde kaart omgaand te willen terugsturen. Indien de tijd niet goed is ingevuld, het onderzoek moet immers vlak voor of direkt bij het opstaan, in ieder geval voor het ontbijt gebeuren, wilt U dan zo vriendelijk zijn op deze kaart alleen een ander uur aan te geven. Wilt U de kaart ook terugsturen, onder vermelding wat dit geweest is, indien er de laatste dagen een ziekte in Uw gezin voorkwam? – ook loopoor, diarree en vermoeidheid.

Wilt U, indien het enigszins mogelijk is de kinderen de avond tevoren bijtijds naar bed sturen en het zelf ook niet al te laat maken en geen van allen de middag en avond tevoren uitgesproken zware inspannende bezigheden verrichten, ook geen haring, uien, boerekool, champions of dergelijke gebruiken, indien U weet dat één van U daarvan ingewandsklachten, hoofdpijn of mogelijk galbulten krijgt.

Bij voorbaat vriendelijk dank voor Uw medewerking.

hoogachtend,

Vragen te stellen op de ochtend van bloedafname:

Heeft één van de gezinsleden niet goed geslapen? Oorzaak?

Diarree?

Braken?

Loopoor?

Verkoudheid?

Wie had de laatste 14 dagen astma klachten?

Hoe vaak?

Hoe ernstig en hoe lang?

Had iemand de laatste tijd last van wormen?

Welke?

Ovariële cyclus

Infektieziekten (mazelen enz.)

Vaccinatie of immunisatie

Zijn de man en de vrouw beide de ouders van alle kinderen (1ste huwelijk)?



**GEVANGENISONDERZOEK**  
(30-12 en 31-12-57)

Totaal aantal eosinofiele granulocyten per telnet F. R.

Proefpersoon	Nuchter	Niet nuchter
	A dag 1	C dag 2
1	150	138
2	43	41
3	57	44
4	176	202
5	45	21
6	66	48
7	61	52
8	21	74
9	135	130
10	51	43
11	55	46
12	54	26
13	83	56
	B dag 2	D dag 1
14	48	59
15	28	23
16	66	61
17	84	112
18	72	72
19	34	29
20	25	23
21	100	108
22	36	29
23	80	101
24	52	37
25	32	31
26	64	110

Datum prikken	Naam + No.	geboorte- jaar	0-5 <div>♀   ♂</div>	6-10 <div>♀   ♂</div>	11-15 <div>♀   ♂</div>	16-20 <div>♀   ♂</div>	> 20 <div>♀   ♂</div>	astma	astma bronchi.	hooi- koorts	dauw- worm	recidiv. neus- keel- ontst.	urticaria
25-9-56	S. 1	1915					54						
	1	1915					36						
		1938				138			xx		x		
		1945			229				xx		x		
		1948		124							x		
		1953	137								x		
25-9-56	S. 2	1905					25						
	1	1906					126						
		1942			279				xx	xx		xx	
		1945			127								
25-9-56	J. 3	1916					99						
		1917					60						
		1947		159									
		1948							xx		x		
	0	1950		168									
		1951		122					xx				
		1953		272					xx				
		1955	207	158									
		1956		171									
28-9-56	S. 4	1915					78		xx				
		1918					26						
		1941			53								
		1942				84							
		1944			128								
	1	1945			153								
		1946											
		1948			140								
		1950		150	171								
		1951		289					xx		x		x
		1954	518						xx				
2-10-56	t.K. 5	1920					18						
	1	1924					42			x			
		1946						xx					
		1950		143	185								xx

Datum prikken	Naam + No.	geboorte- jaar	0-5 ♀    ♂	6-10 ♀    ♂	11-15 ♀    ♂	16-20 ♀    ♂	> 20 ♀    ♂	astma	astma bronch.	hooi- koorts	dauw- worm	recidiv. neus- keel- ontst,	urticaria
2-10-56	B. 6  1	1909 1909 1944 1945 1948 1949 1950 1954	118       172	142 173	188 95		73    69	x		x		x	
2-10-56	v.L. 7 0	1914 1914 1949 1952	296	165			61    97		xx				
2-10-56	v.H. 8 2	1916 1911 1947 1949		115			69    72		xx	x	x x		als baby " x
3-10-56	H. 9 1	1899 1901 1936 1940 1942			97	223	15    67	x xx					
3-10-56	K. 10 1	1917 1918 1950 1953	173	546			47    70	xx			x	xx	
5-10-56	H. 11 1	1914 1939 1944 1948		108	154	144	43				x		x
8-10-56	L. 12 1	1909 1912 1945			88		53    58		x				

Datum prikken	Naam + No.	geboorte- jaar	0-5		6-10		11-15		16-20		> 20		astma	astma bronch.	hooi- koorts	dauw- worm	recidiv. neus- keel- ontst.	urticaria
			♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂						
8-10-56		1946				109								xx		x		
		1948				81												
		1950				117												xx
		1951	110															
		1953	170											xx				
8-10-56	R. 13 1	1919									103							
		1920								46								
		1949			514									xx			xx	x
		1953	76															
9-10-56	W. 14 1	1921									98			xx				
		1921								63								
		1946				168								x				
		1948				155												
9-10-56	H. 15 2	1911									56					x		
		1914																
		1941					276				37		xx	xx				
		1943						303					xx	xx				
		1947			70													
9-10-56	V. 16 1	1913									68			x		x		
		1914																
		1941						260			64			xx				
		1942						66										
		1946				210								(astma na 1 jan. 1957, daarvoor alleen				xx
10-10-56	v. H. 17 1	1948				85												
		1913									55							
		1917																
		1944					45				63							
		1946				45												
		1948				209							xx	xx			piept	

Datum prikken	Naam + No.	geboorte- jaar	0-5 ♀   ♂	6-10 ♀   ♂	11-15 ♀   ♂	16-20 ♀   ♂	> 20 ♀   ♂	astma	astma bronch.	hooi- koorts	dauw- worm	recidiv. neus- keel- ontst.	urticaria
10-10-56	F. 18	1908					45						
	1	1913				73	196		xx				x
		1935											x
		1937				49							
		1948		486									
11-10-56	B. 19	1920					91						
	2	1925					257		x	x	nu nog eczzeem		
		1947		280					xx		x		x
		1949		275									
11-10-56	S. 20	1909					95						
	1	1911					44						
		1943			420				xx			x	
		1946		60									
11-10-56	S. 21	1910					62		xx				
		1918					143		xx				
		1942			234				xx	x	x	xx	x
	2	1943			90								
		1945			97								
		1946											xx
		1948		168	136								xx
		1950			90								xx
		1954	470						xx				xx
12-10-56	v. K. 22	1913					84						
		1915					91						
	2	1944			102								x
		1947							xx				
		1949		190									
		1951	277	236									
		1954	303										xx
15-10-56	B. 23	1908					46						
	2	1909					32					x	
		1938				385			xx			x	
												x	
												neusoperatie 3 mnd geleden	

Datum prikken	Naam + No.	geboorte- jaar	0-5 ♀ ♂	6-10 ♀ ♂	11-15 ♀ ♂	16-20 ♀ ♂	> 20 ♀ ♂	astma	astma bronch.	hooi- koorts	dauw- worm	recidic. neus- keel- ontst.	urticaria
15-10-56		1939 1941 1943 1945 1947			52 94 87	89							
15-10-56	V. 24  1	1918 1915 1943 1944 1946 1947 1949 1950		43			135	104	x xx		x	x	
17-10-56	H. 25  1	1924 1921 1949 1952 1954 1955		192 148 164			64	153	x xx (iets piepen)		(pijnlijke zwelling linker kaak)	x	
18-10-56	M. 26  1	1916 1919 1950 1952 1953	122 338 211	264			47	38	x xx		x xx xx	xx xx xx	x x x
30-10-56	H. 27  2	1911 1913 1939 1946 1947 1948 1953	280 284 633	129	609 178 423	311	497	78	x xx xx x x		x x x	x x	x x x x x

Datum prikken	Naam + No.	geboorte- jaar	0-5 ♀   ♂	6-10 ♀   ♂	11-15 ♀   ♂	16-20 ♀   ♂	> 20 ♀   ♂	astma	astma bronch.	hooi- koorts	dauw- worm	recidiv. neus- keel- ontst.	urticaria
31-10-56	G.H. 28	1914					149						
		1920											
		1943			75		163	x	x	xx	xx		
		1944			91								
	1	1945			64					xx			
		1946		91									
		1948		111									
		1949		150									
		1951	98										
		1953	162										
		1953	190										
31-10-56	S. 29	1918					93		x			xx	
		1923										xx	
		1944					15						
	1	1945			83	117						xx	x
		1949		197									xx
		1950			69								
		1952	108									xx	x
2-11-56	H. 30	1907					57						
		1908					23						
	1	1932					273	x		xx			x
		1935					429	xx				x	x
		1941			220								
		1947		117									x
5-11-56	R. 31	1897					75		x	x	(overgevoelig voor voedsel na maagoperatie)		
		1902					57						
	2	1930					62				x		
		1932					355		xx				
		1940				624		x	xx	(laatste 2 weken verkouden; iets benauwd)			
5-11-56	S. 32	1905					81						
		1905											
	0	1942			176		24						
		1944			162			x	xx		x		
		1948		76								x	x

Datum prikken	Naam + No.	geboorte- jaar	0-5 ♀ ♂	6-10 ♀ ♂	11-15 ♀ ♂	16-20 ♀ ♂	> 20 ♀ ♂	astma	astma bronch.	hooi- koorts	dauw- worm	recidiv. neus- keel- ontst.	urticaria
6-11-56	d.W 33 1	1916 1916 1943 1945 1947 1950			43 102		133 130		xx		x		xx
7-11-56	B. 34 0	1919 1918 1946 1948 1952	126	125 396			83 37	xx			x		
7-11-56	T. 35 1	1920 1952 1954	64 132				273 60		xx		x		x x
7-11-56	H. 36 1	1916 1917 1950 1952		126 339			72 182	xx			x	x	
7-11-56	v.O. 37 1	1903 1910 1942 1943 1951	132		238 239		102 123		xx xx	xx			xx xx xx
7-11-56	W. 38 0	1909 1906 1937 1939 1941 1943 1946				334 117	74 49		xx				x
8-11-56	H. 39 1	1907 1909		99	51 54		30 68						



Datum	Naam + No.	geboorte- jaar	0-5 ♀ ♂	6-10 ♀ ♂	11-15 ♀ ♂	16-20 ♀ ♂	> 20 ♀ ♂	astma	astma bronch.	booi- koorts	dauw- worm	recidiv. neus- keel- ontst.	urticaria
8-11-56	C. 40	1935	757	221	109	122 231 144	129		xx		x x x		xx
		1937											
		1938											
		1939											
		1940											
		1943											
		1945											
		1947											
		1949											
		1951											
12-11-56	R. 41	1935	789	262 145 314	143	58 394	140		xx	x	x		x x x x
		1938											
		1939											
		1941											
		1943											
		1944											
		1948											
		1949											
		1950											
		1952											
12-11-56	L. 42	1935	210 272	122 163	149	59	166		piept xx		xx	eczeem	xx
		1938											
		1941											
		1943											
		1946											
		1949											
		1950											
		1951											
		1952											
		1953											

Datum prikken	Naam + No.	geboorte- jaar	0-5 ♀ ♂	6-10 ♀ ♂	11-15 ♀ ♂	16-20 ♀ ♂	> 20 ♀ ♂	astma	astma bronch.	hooi- koorts	dauw- worm	recidiv. neus- keel- ontst.	urticaria
12-11-56	B. 43	1947 1949 1951 1951 1955	87 165 269	200 202			44	xx		x	x	x	x
12-11-56	B. 44	1910 1940 1942			69		105						
	1	1910 1916 1939 1941 1943 1946 1947 1950 1952			334 194	91	69		xx				
12-11-56	C. 45	1909 1911 1935 1940 1943 1945	188	123 129 209		112	212 34 46		xx x xx xx	x		x	xx van vis
13-11-56	v. E. 46	1915 1918 1942 1943 1944 1946 1947 1953 1954		65 164	93 104	267	73				x		
	1						121	xx			x		
13-11-56	B. 47	1911 1912	201 228				90		aan het werk	x			
	1						115						

Datum prikken	Naam + No.	geboorte-jaar	0-5 ♀ ♂	6-10 ♀ ♂	11-15 ♀ ♂	16-20 ♀ ♂	> 20 ♀ ♂	astma	astma bronch.	hooi- koorts	dauw- worm	recidiv. neus- keel- ontst.	urticaria
13-11-56	A.48	1937 1939 1943 1946 1947 1952	245	534 122	100	206 258		xx	aan het werk				xx
	1	1919 1921 1947 1949 1953	277	88 239			143	244	(aug. '57 spastisch piepen te horen)	rhin. vas.		chron. oorontsteking	x x x x
13-11-56	W. 49	1911 1912 1946 1947 1950 1952	149	292 441 188			99	99	xx		x	xx xx	x x
20-11-56	C. 50	1913 1923 1946 1947 1949 1951 1952	186 79	87 287 250			121	95	1 broer heeft astma	x		iets verkouden verkouden geweest	
22-11-56	S. 51	1926 1927 1951 1952 1953 1954 1955	136 193 314 164 162				70	164	xx		x	xx	x x
28-11-56	V.52	1921 1921 1944				339	82	481	xx			x x	xx

Datum prikken	Naam + No.	geboorte- jaar	0-5 ♀ ♂	6-10 ♀ ♂	11-15 ♀ ♂	16-20 ♀ ♂	> 20 ♀ ♂	astma	astma bronch.	hooi- koorts	dauw- worm	recidiv. neus- keel- ontst.	urticaria
29-11-56	W. 53 1	1946 1948 1950	147 75	695 151 765			89	xx	xx x xx	hoest veel	xx		xx
		1926 1948 1949 1951 1953		70 250					x		x	x x x	- xx

# Controlegroep

Datum prikken	Naam + No.	geboorte-jaar	0-5 ♀ ♂	6-10 ♀ ♂	11-15 ♀ ♂	16-20 ♀ ♂	> 20 ♀ ♂	astma	astma bronch.	hooi-koorts	dauw-worm	recidiv. neus-keel -ontst.	urticaria
27-9-56	O. 1	1915 1914 1944 1945 1946 1950		139 64	35 116		111 29						xx
27-9-56	v. U. 2	1904 1918 1943 1946		119	101		35 26						als kind x
28-9-56	D. 3	1912 1912 1937 1939 1940 1946 1950		133 88		25 54 39	47 23						x
28-9-56	A. 4	1905 1907 1934 1942 1944 1950		60	88 89		63 106 106						
28-9-56	H. 5	1905 1901 1926 1934 1940 1944			59	59	22 58 44 44						x
5-10-56	v. A. 6	1916 1918 1945 1947 1951	66	86		80	81 101						

Datum prikken	Naam + No.	geboorte- jaar	0-5 ♀ ♂	6-10 ♀ ♂	11-15 ♀ ♂	16-20 ♀ ♂	> 20 ♀ ♂	astma	astma bronch.	hooi- koorts	dauw- worm	recidiv. neus- keel- ontst.	urticaria
8-10-56	H. 7	1907 1910 1940 1942 1943 1943 1945 1947 1947		73 178	65	63 73 75 47	36 19						
8-10-56	v. W. 8	1909  1909 1943 1945 1947 1952	99	76	158 294		173 68	(w. s. bronchiëctasieën) allergie sherry, speciaal na bier  (volgende dag ziek)					xx
8-10-56	K. 9	1913 1917 1941 1942 1945 1946 1951 1955	212 244	127	176	72 83	35 129						
9-10-56	F. 10	1912 1912 1942 1947 1949		66 290	45		47 84						
10-10-56	A. 11	1907 1917 1939 1945 1947		66	85	55	46 75						

Datum prikken	Naam + No.	geboorte- jaar	0-5 ♀    ♂	6-10 ♀    ♂	11-15 ♀    ♂	16-20 ♀    ♂	> 20 ♀    ♂	astma	astma bronch.	hooi- koort <sup>s</sup>	dauw- worm	recidiv. neus- keel- ontst.	urticaria
12-10-56	I. 12	1908 1915 1941 1943 1944 1944 1946 1949 1951 1954 1956	446 638 300	300 254	72 32 130 203		67    52						
13-10-56	d. w. 13	1916 1920 1943 1945 1948 1950 1953 1954 1955	81 143 219	183	156 230 109		92    54						
13-10-56	R. 14	1923 1926 1951 1952 1953 1956	82 182 493 51				57    84						x
									hangerig en verkouden				
13-10-56	H. 15	19 19 1938 1939 1941 1942 1944			58 150 63	37 133	74    24						
15-10-56	H. 16	1915					56						

Datum prikken	Naam + No.	geboorte- jaar	0-5 ♀    ♂	6-10 ♀    ♂	11-15 ♀    ♂	16-20 ♀    ♂	> 20 ♀    ♂	astma	astma bronch.	hooi- koorts	dauw- worm	recidiv. neus- keel- ontst.	urticaria
15-10-56		1914 1943 1945 1949 1953	40	45	66 112		29						
15-10-56	S. 17	1909 1914 1936 1938 1939 1940 1942 1945 1945 1949 1949 1952	112	89 88	69 48 80	56 31 61 58	47 100						
16-10-56	L. 18	1915 1922 1945 1948 1950 1952 1953	161 258	88 214	65		129 17						
16-10-56	R. 19	1915 1944 1945 1947 1949 1950 1952	116	153 129 52	43 85		36			verkouden			
18-10-56	N. 20	1912 1917 1941			44		101 56						x



Datum prikken	Naam + No.	geboorte- jaar	0-5		6-10		11-15		16-20		> 20		astma	astma bronch.	hooi- koorts	dauw- worm	recidiv. neus- keel- ontst.	urticaria
			♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂						
18-10-56		1943 1944 1947 1948 1951				87 76		65 85										
			101															
18-20-56	d.J. 21	1915 1915 1945 1946 1949 1954				107 82		40			83	110						
			51															
27-10-56	J. 22	1922 1928 1950					95				82	22						
27-10-56	K. 23	1921 1922 1950 1951 1952 1954 1955					132				32	120					x x xx xx	
			111	121														
			99	97														
29-10-26	H. 24	1911 1908 1942 1943 1945 1946 1947						128 69 134			28	132					x	
					119	93								x?				
30-10-56	H. 25	1906 1914 1942 1944 1947						87 80			66	66					x	xx
					118													

Datum prikken	Naam + No.	geboorte- jaar	0-5 ♀    ♂	6-10 ♀    ♂	11-15 ♀    ♂	16-20 ♀    ♂	20 ♀    ♂	astma	astma bronch.	hooi- koorts	dauw- worm	recidiv. neus- keel- ontst.	urticaria
30-10-56		1948 1950 1951 1953	102    206	72    123									
2-11-56	W. 26	1906 1908 1937 1939 1942 1944 1946 1949		143	31 54    31	27 43	63    114						
3-11-56	D. 27	1909 1912 1936 1937 1939 1941 1943 1945 1946 1948 1950 1952		110    302 38	46 73 63	68    43	115 27    46						
3-11-56	v. Z. 28	1921 1920 1947 1949 1950 1953	129	121 165 192			127    112						xx
5-11-56	C-F. 29	1907 1910 1945 1946		53	126	29    73							x

Datum prikken	Naam + No.	geboorte- jaar	0-5 ♀   ♂	6-10 ♀   ♂	11-15 ♀   ♂	16-20 ♀   ♂	> 20 ♀   ♂	astma	astma bronch.	hooi- koorts	dauw- worm	recidiv. neus- keel- ontst.	urticaria
		1948		65									
		1951	120										
		1955		83									
5-11-56	K. 30	1898					42						
		1900					99						
		1926					59						
		1929					219						
		1931					45						
		1932					77						
		1934					59						
		1938				47							
5-11-56	D. 31	1913					118						
		1914					46						
		1940				161							
		1946		85									xx
		1947			105								
		1949			73								xx
		1951		111									
		1952		164									
		1955	465										
8-11-56	W. 32	1906					38						
		1935					112						
		1938				165							
		1940				91							
		1942			113								
		1944				217							
		1946		132									
		1947		153									
		1949			177								
		1952		327									
13-11-56	D. 33	1905					50						
		1909					59						
		1944			11								
		1945			112								x

Datum prikken	Naam + No.	geboorte- jaar	0-5 ♀    ♂	6-10 ♀    ♂	11-15 ♀    ♂	16-20 ♀    ♂	> 20 ♀    ♂	astma	astma bronch.	hooi- koorts	dauw- worm	recidiv. neus- keel- ontst.	urticaria
13-11-56		1947 1949		76 118									x
14-11-46	H. 34	1919 1920 1945 1946 1949 1950		53 68 71	74		50    113					xx xx x	xx  xx
14-11-56	K 35	1915 1914 1947 1949 1951 1951 1953	155 77    340	184 64			61    98						
21-11-56	B. 36	1918 1919 1940 1941 1944 1947 1952 1956	136 67	56	40 106	28	133 27	revalidatie na ongeval					
21-11-56	D. 37	1910 1913 1942 1943 1946 1948 1955		96 88	181 63		106    43						
22-11-56	B. 38	1914 1944 1946	167	125	81		36						

Datum prikken	Naam + No.	geboorte- jaar	0-5 ♀    ♂	6-10 ♀    ♂	11-15 ♀    ♂	16-20 ♀    ♂	> 20 ♀    ♂	astma	astma bronch.	hooi- koorts	dauw- worm	recidiv. neus- keel- ontst.	urticaria
22-11-56		1947 1949 1950 1952 1953 1956	104 234 60	57 42									xx
26-11-56	R. 39	1915 1917 1948 1950		83 98			57    54						x
26-11-56	E. 40	1922 1923 1949 1950 1955	22	60 208			58    44					xx	
26-11-56	L. 41	1916 1918 1945 1947 1952 1955 1956	246 84 60	79	86		63    59		verkouden				
									verkouden				
27-11-56	K. 42	1918 1943 1946 1947 1949 1954 1956	167 118	120 67 77	114		39						
									verkouden				
27-11-56	B. 43	1910 1912 1939 1940				91    54	150    104	3 w. geleden	pokkenvaccinatie				

[illegible]

Datum prikken	Naam + No.	geboorte- jaar	0-5 ♀    ♂	6-10 ♀    ♂	11-15 ♀    ♂	16-20 ♀    ♂	> 20 ♀    ♂	astma	astma bronch.	hooi- koorts	dauw- worm	recidiv. neus- keel- ontst.	urticaria
29-11-56	D.48	1924 1926 1950 1953	88	62			28    79					x x x	
30-11-56	D.49	1916 1920 1941 1942 1951 1956	248 73		36    88		79    41						xx xx

